ENDOKRINE OPHTHALMOPATHIE UND THYREOSTATISCHE BEHANDLUNG

PROBLEME DER THERAPIE DES MORBUS BASEDOW, DARGESTELLT ANHAND EINER RETROSPEKTIVEN STUDIE

ROBERT TENTSCHER

Diss. Frankfurt a/M.
1983

UNIV.
LEIDEN
1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0021

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main - Abteilung für
Endokrinologie
(Leiter: Prof. Dr. med. K. Schöffling)

Endokrine Ophthalmopathie und thyreostatische Behandlung. Probleme der Therapie des Morbus Basedow, dargestellt anhand einer retrospektiven Studie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin des Fachbereichs Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a. M.

vorgelegt von

Robert Tentscher
aus Darmstadt

Frankfurt am Main 1983

Dekan: Prof. Dr. H. J. Müller

Referent: Prof. Dr. K. Schöffling

Korreferent: Prof. Dr. Dr. G. Frenkel

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Dezember 1983

Prüfer: Prof. Dr. H. Hauck
Prof. Dr. Dr. F. Kreter
Prof. Dr. U. Leuschner

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

1.	EINLEITUNG: Die endokrine Ophthalmopathie	1
	a) Allgemeines	1
	b) Pathologisch-anatomische Veränderungen	3
	c) Symptomatik und Klinik	3
	d) Pathogenese	6
	e) Therapie	8
2.	AUFGABENSTELLUNG	11
3.	PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN	12
	a) Patienten	12
	b) Therapie	14
	c) Untersuchungsmethoden	15
4.	ERGEBNISSE	17
5.	DISKUSSION	26
6.	ZUSAMMENFASSUNG	35
7.	LITERATURVERZEICHNIS	37
8.	ANHANG	43

1. E I N L E I T U N G : DIE ENDOKRINE OPHTHALMOPATHIE

a) Allgemeines

Der Exophthalmus ist neben der Tachykardie und der Struma ein häufiges Symptom der Hyperthyreose. Diese klinischen Zeichen, die sogenannte Merseburger Trias, kommen bei der Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow sehr oft vor. K. von BASEDOW (1) war einer der ersten, der sich mit dem im Verlauf dieser Krankheit auftretenden Augensymptomen intensiv beschäftigte.

Es wird heute diskutiert, daß es sich bei der Ophthalmopathie und bei der Hyperthyreose um zwei selbständige Krankheitsbilder handelt, die jedoch eine pathogenetische Relation zueinander haben, und die Augenerscheinungen nicht, wie früher angenommen, eine unmittelbare Folge der Schilddrüsenüberfunktion sind.

Nach dem neuesten Verständnis ist die endokrine Ophthalmopathie ein genetisch determinierter immunpathologischer Vorgang an den äußeren Augenmuskeln und am retrobulbären Gewebe. Deshalb wäre der Begriff 'Immunorbitopathie' auch der Bezeichnung 'endokrine Ophthalmopathie' vorzuziehen, obwohl die pathogenetischen Vorgänge bei dieser Krankheit noch nicht vollständig erklärt werden können (17). Da aber der Ausdruck 'endokrine Ophthalmopathie' in die Literatur Eingang gefunden hat, wird er auch hier weiterhin verwandt.

Nach der klinischen Einteilung unterscheidet man zwei Formen der Ophthalmopathie:
1) Ophthalmopathie mit Hyperthyreose
2) Ophthalmopathie mit Euthyreose

Die endokrine Ophthalmopathie kann zu drei verschiedenen Zeitpunkten während der Entwicklung der Hyperthyreose auftreten:

UNIV. LEIDEN

1.) einer Hyperthyreosesymptomatik vorausgehend
2.) während der hyperthyreoten Phase
3.) nach Normalisierung der Schilddrüsenfunktion durch die eingeleitete Therapie, d. h. im Zeitraum dieser Behandlung.

Eine Klassifizierung, die für die exakte Behandlungsindikation und für Verlaufskontrollen notwendig ist, wurde von der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Anlehnung an WERNER (34) aufgestellt:

Grad I	Oberlidretraktion (Dalrymplesches Phänomen) Konvergenzschwäche
Grad II	mit Bindegewebsbeteiligung (Lidschwellungen, Chemosis, Tränenträufeln, Photophobie)
Grad III	mit Protrusio bulbi sive bulborum (pathologische Hertel-Werte, mit und ohne Lidschwellungen)
Grad IV	Mit Augenmuskelparesen (Unscharf- und Doppeltsehen)
Grad V	mit Hornhautaffektionen infolge des Lagophthalmus (mit Trübungen und Ulzerationen)
Grad VI	mit Sehausfällen bis Sehverlust (Beteiligung des N. opticus)

Es muß jedoch beachtet werden, daß es sich bei dieser Einteilung nicht um eine reine Schweregradskala der endokrinen Ophthalmopathie handelt, in der nur eine Progredienz von Grad zu Grad möglich ist, vielmehr ist es so, daß sich die einzelnen Symptome frei kombinieren (22). Die Grade I bis IV treten häufig auf, während die Stadien V und VI relativ selten sind.

Hauptsymptom des Krankheitsprozesses ist die Protrusio bulbi. Sie läßt sich mit Hilfe des Exophthalmometers nach Hertel messen.

b) Pathologisch-anatomische Veränderungen

Bei der endokrinen Ophthalmopathie kommt es zu pathologisch-anatomischen Veränderungen am retrobulbären Gewebe.

Es handelt sich hierbei hauptsächlich um die Vermehrung der Grundsubstanz des Bindegewebes mit Einlagerung von Glucosaminglukanen, speziell Hyaluronsäure. Die Einlagerung der Glucosaminglukane hat eine erhöhte Wasserdurchtränkung des Gewebes zur Folge, da diese Substanzen hygroskopisch wirken. Es kommt zu einer Vermehrung des Fettgehaltes der Orbita durch eine Umwandlung des Bindegewebes in Fett.

Man findet lymphozytäre und plasmazelluläre Infiltrationen sowie Anhäufungen von polymorphkernigen Leukozyten im gesamten orbitalen Gewebe, in den Tränendrüsen, vor allem aber in den orbitalen Muskeln.

Weiterhin kommt es zu einer Proliferation der Fibroblasten. Diese produzieren wiederum hydrophile Glucoproteine, Glucosaminglukane und Kollagen (24). Die Zunahme des retrobulbären Gewebes führt zu einer Protrusio bulbi. Das Primäre sind die Augenmuskelveränderungen. Sie sind blaß, ödematös und geschwollen. Histologisch kommt es zu Fragmentierung, Verlust der Querstreifung und zu einer Anhäufung von metachromatisch färbbaren Substanzen sowie Fettröpfchen. Rundzelleninfiltrate sind ebenfalls anzutreffen (17).

Diese degenerativen Veränderungen bedingen die Einschränkung der Muskelfunktionen. Schließlich kommt es zur Fibrosierung und Verhärtung der extraokulären Augenmuskeln.

c) Symptomatik und Klinik

Da die Angaben der Patienten über subjektive Störungen sehr ungenau und vieldeutig sein können, sind objektive Befunde zur klinischen Kontrolle besser auswertbar (31).

Es läßt sich eine Unterteilung in nichtinfiltrative und infiltrative Vorgänge in der Orbita und an den Anhangsgebilden des Auges treffen (17).

Zu den nichtinfiltrativen Prozessen der Orbita und deren Anhangsgebilde gehört die Retraktion des Oberlides (Dalrymplesches Phänomen), die durch eine Verkürzung der Myofibrillen des M. levator palpebrae zustande kommt (19), bedingt durch eine Myopathie.

Weiterhin zählt dazu das Zurückbleiben des Oberlides beim Blick nach unten (Graefesches Phänomen), ein seltener Lidschlag (Stellwagsches Zeichen), sowie ein Konvergenzschwäche (Moebiussches Zeichen).

Die infiltrativen Prozesse lassen sich auf eine Volumenzunahme des retroorbitalen Gewebes, ausgelöst durch autoimmunologische Prozesse zurückführen. Dadurch kommt es zu einer axialen Verdrängung des Bulbus nach vorne, zur Protrusio bulbi. Diese ist verantwortlich für die weitere oft schwerwiegende Symptomatik. Die Quantifizierung der Protrusio mit dem Exophthalmometer nach Hertel mißt den Abstand des lateralen Orbitarandes zum vorderen Hornhautscheitel. Bei einem größeren Wert als 20 mm spricht man von einem Exophthalmus. Man muß dabei aber beachten, daß beim Nachweis der endokrinen Ophthalmopathie oft keine Angaben über die Vorbefunde gemacht wurden, so daß es möglich ist, daß ein wesentlich geringerer Wert vorher bestand, der durch fortlaufende Messungen eine Zunahme gezeigt hätte. Dies bedeutet eine Progression der Protrusio bulbi, auch wenn man erst von einem Exophthalmus bei 20 mm spricht.

Ebenfalls zu den infiltrativen Prozessen gehört die Erkrankung der extraokulären Augenmuskeln, die die Augenmotilität stört.

Sie läuft in einer bestimmten Reihenfolge ab:

Primär kommt es zu einer Veränderung der kontraktilen Substanz des M. rectus superior, es folgt der M. obliquus superior und externus. Die Senkergruppe der extraokulären Augenmuskeln wird kaum in Mitleidenschaft gezogen.

Durch die Augenmuskelparesen werden Doppelbilder hervorgerufen.

Eine schwere Progression der Protrusio und der Motilitätsstörungen sind oft begleitet von weiteren infiltrativen Prozessen. Sie beginnen mit periokulären Ödemen, Schwellungen der Lider und vermehrtem Tränenfluß. Der Patient klagt über Druck- und Sandgefühl in den Augen sowie über Wind- und Lichtempfindlichkeit. Verschlimmern sich die Krankheitssymptome, so kommt es zu einer Konjunktivitis und Chemosis. Weitere Progression bedingt eine Herabsetzung der Motilität des Auges bis hin zur völligen Bewegungslosigkeit. Dabei ist das Auge in einer Stellung nach unten und einwärts fixiert.

Wenn der Lidschluß schließlich unmöglich wird, kommt es zur Austrocknung der Hornhautoberfläche, zu Ulzerationen der Hornhaut und schließlich zur Hornhautperforation, die den Verlust des Auges bedeuten kann.

Andererseits kann es auch durch Infiltration des Orbitalgewebes, das ja an Volumen zunimmt, zu Optikuskomplikationen wie Atrophie des Sehnerven, zu Papillenödemen, Gesichtsfelddefekten und zur Verminderung des Visus kommen. Eine vollständige Erblindung ist das Endstadium. Sind die beschriebenen Komplikationen einmal eingetreten, so ist es außerordentlich schwierig, teilweise sogar unmöglich, diese wieder therapeutisch rückgängig zu machen.

d) Pathogenese

Die Genese der endokrinen Ophthalmopathie ist noch nicht bis in alle Einzelheiten aufgeklärt. Es liegen verschiedene Theorien vor, wobei die früheren Annahmen, daß die endokrine Ophthalmopathie durch eine Übererregbarkeit des zervikalen sympathischen Nervensystems oder etwa durch nervale Behinderung des Blutrückstromes in den Orbitalvenen hervorgerufen wird, heute abgelehnt werden.

Beide konnten nicht erklären, daß bei diesem Krankheitsprozeß das Volumen der retroorbitalen Orbita vermehrt ist und dadurch ein erhöhter Druck in diesem Gewebe entsteht.

Auch die Annahme, daß ein humoraler Faktor, nämlich die Schilddrüsenhormone selbst, für das Geschehen verantwortlich sein sollte, konnte nicht gehalten werden, da bei den hyperthyreoten autonomen Adenomen und bei der Hyperthyreosis facticia die Konzentration von Schilddrüsenhormonen im Blut stark erhöht ist, ohne daß es jedoch zu Augenmuskelerscheinungen kommt.

Trotzdem vermutete man, daß ein humoraler Faktor für den Krankheitsprozeß verantwortlich ist, da außer der Orbita auch Haut, Skelettmuskeln und Knochen pathologisch verändert werden.

Die Zweifaktorentheorie geht davon aus, daß die endokrine Ophthalmopathie durch das Vorhandensein zweier Faktoren, nämlich eines γ-Globulins und durch TSH, ein digestives TSH-Derivat oder EPF entsteht. Das γ-Globulin wirkt als immunpathologischer Faktor und wird durch ein Antigen der Schilddrüse oder des Retroorbitalgewebes induziert. Das TSH, das neuerdings durch Pepsindigestion dargestellte Derivat des TSH oder auch der sogenannte 'Exophthalmus produzierende Faktor', der im Hypophysenvorderlappen entstehen soll, wirken als exophthalmogene Faktoren. Das γ-Globulin

hat eine hohe Affinität zu TSH, EPF oder einem digestiven TSH-Produkt an den Rezeptoren des Retroorbitalgewebes, die man an den Membranen des Fettgewebes festgestellt hat (6,9).

Die Aktivierung von Adenylcyclase wird wahrscheinlich dadurch erreicht, daß die Zahl und die Affinität der TSH-Rezeptoren erhöht wird.

Dadurch werden dann die schon vorher beschriebenen autoimmunologischen Vorgänge induziert, die zur Volumenzunahme des Retroorbitalgewebes führen.

Gegen diese Zweifaktorentheorie spricht die Tatsache, daß der TSH-Spiegel sowie der TSH-Derivat-Spiegel bei Patienten mit Hyperthyreose und endokriner Ophthalmopathie niedrig sind (10,21).

Die Theorie von KRISS (12) geht davon aus, daß ein retrograder Lymphfluß von der Schilddrüse zur Orbita besteht, in dem beständig Thyreoglobulin zu den zervikalen Lymphknoten transportiert wird. Thyreoglobulin und Thyreoglobulin-Antithyreoglobulin-Immunkomplexe, die in der Schilddrüse und den zervikalen Lymphknoten gebildet werden, binden sich an die Membranen der extraokulären Muskeln der Orbita. Desweiteren heften sich antikörperbildende Lymphozyten an Thyreoglobulin, das schon normalerweise in den extraokulären Muskeln der Orbita zu finden ist,und produzieren weitere Immunkomplexe, die die autoimmunologischen Vorgänge starten (4): Schädigung der Muskelzelle durch Lymphozyten und Immunkomplexe, dadurch Freisetzung von Eiweiß und Histamin. Die Durchblutung der Gefäße ist gesteigert. Die Lymphozyten stimulieren Fibroblasten des Retrobulbärgewebes, welche Glucosaminglukane produzieren (29). Alle Hinweise der neueren Forschung sprechen dafür, daß es sich bei der endokrinen Ophthalmopathie um ein genetisch determiniertes autoimmunologisches Geschehen handelt, dessen Genese erst ansatzweise bekannt ist. Da die Hormone selbst keine unmittelbare Rolle zu spielen scheinen, ist das Adjektiv 'endokrin' hier nicht ganz zutreffend.

e) Therapie

Die Therapie der endokrinen Ophthalmopathie ist sehr schwierig. Meistens sind Erfolge nur im geringeren Maße zu erzielen. Häufig muß man sich damit begnügen, die Progredienz der Symptome zu stoppen, um die vielfältigen Schädigungen bis hin zum Verlust der Sehfähigkeit zu vermeiden. Ein rechtzeitiger Beginn der Therapie ist deshalb dringend notwendig.

Da meist gleichzeitig eine Hyperthyreose besteht, muß diese erst beseitigt werden, weil dies oft zu einer Besserung der ophthalmologischen Befunde führt.

Dabei muß aber beachtet werden, daß die anfängliche Therapie mit antithyreodalen Substanzen bei Erreichen der Euthyreose zusätzlich der Substitution von Thyroxin bedarf. Der Versuch, den Schilddrüsenhormonspiegel durch die alleinige Dosisänderung des Thyreostatikums einzustellen, führt häufig zu Fehlern, die unter anderem auch zu einer Progredienz der endokrinen Ophthalmopathie führen können (26).

Welche Behandlungsmethode gegen die Hyperthyreose gewählt wird, ob die Therapie mit thyreostatischen Medikamenten, die Radiojodtherapie oder chirurgische Maßnahmen, hängt von der jeweiligen klinischen Situation ab. Die antithyreodale Therapie mit Medikamenten hat gegenüber den anderen beiden Therapieformen den Vorzug, daß nicht vermehrt Thyreoglobulin freigesetzt wird und antigenhaltiges Schilddrüsenmaterial in die Blutbahn gelangt, das die Verschlechterung der immunologischen Vorgänge im Retroorbitalraum bewirken kann.

Das Ziel der Hyperthyreosetherapie ist, daß sich die Parameter der Schilddrüsenfunktion im oberen Normbereich bewegen.

Zu den speziellen Maßnahmen, die sich nur gegen die endokrine Ophthalmopathie wenden, gehören als konservative Maß-

nahmen die Behandlung mit Corticosteroiden und die Strahlentherapie. Eine dritte Möglichkeit ist die operative Therapie:
Die Tarsorrhaphie zur Verbesserung des Lidschlusses und als ultima ratio die Resektion von Teilen der Orbitawand, um den Gewebedruck in der Augenhöhle zu reduzieren. Die Indikation zur Behandlung der endokrinen Ophthalmopathie ergibt sich durch die Progredienz des Augenleidens. Die zunehmende Behinderung der Patienten in ihrem täglichen Leben durch Photophobie, Windempfindlichkeit, Tränenlaufen usw., ist eine relative Behandlungsindikation. Die absolute Behandlungsindikation ist dann gegeben, wenn es zu Motilitätsstörungen oder auch zu Behinderung des Lidschlusses kommt (23).

Die Behandlung mit Corticosteroiden wird als sogenannte Stoßtherapie mit anschließendem schrittweisen Abbau der Dosis durchgeführt. Diese muß oberhalb eines bestimmten Quantums liegen, das sich nach dem Schweregrad der Erkrankung richtet, um eine sichere Wirkung zu erzielen. Man erreicht damit häufig einen Stillstand des Krankheitsprozesses, einen Rückgang der Entwicklung des Exophthalmus und eine Verbesserung der Augenmotilität, jedoch kommt es selten zur völligen Wiederherstellung des Ausgangszustandes. Bei einem nicht geringen Teil der Patienten bleibt der Krankheitsprozeß trotz ausreichender Corticosteroidbehandlung progredient (25). Eine andere Form der Therapie, die oft mit der Verabreichung von Glucosteroiden kombiniert wird, ist die Bestrahlung des Retrobulbärraumes mit Röntgenstrahlen. Sie zeigt oft noch einen guten Behandlungserfolg mit Rückbildung der Protrusio bulbi, der Lidödeme und der Konjunktivitis in Fällen, in denen die Steroidtherapie keine Heilwirkung mehr zeigte.

Voraussetzung für die Rückbildung oder für den Stillstand der endokrinen Ophthalmopathie ist allerdings, daß die Schilddrüsenfunktion normal ist. Eine erst kurzfristig entstandene endokrine Ophthalmopathie hat mehr Aussicht

auf Behandlungserfolg als Krankheitsbilder, bei denen schon fibrotische Veränderungen bestehen, zumal die Strahlentherapie von sich aus eine fibrosierende Wirkung hat (7, 8, 20).

Die Notwendigkeit einer operativen Dekompression der Orbita ist dann gegeben, wenn der Verlust des Auges droht oder aber eine Schädigung des N. opticus zu erwarten ist. Bei diesem Operationsverfahren wird entweder das Dach (15,16), die laterale Wand (28) oder der Boden der Orbita entfernt (13). Ein weiteres Verfahren ist die Eröffnung der Kieferhöhle mit anschließender Resektion der unteren und medialen Seite der Orbita (18).

Die Komplikationen, die bei der operativen Therapie auftreten können, wie z. B. Auftreten von Liquorfisteln, Meningitis oder das Auftreten von Doppelbildern durch Verlagerung der Bulbusachse, lassen die operative Dekompression nur als letztes Mittel in Frage kommen. Die Effekte, die damit erzielt werden, sind ein Rückgang der Protrusio, Druckentlastung der Orbita, Verschwinden von Doppelbildern und eine Wiederverbesserung des Visus.

Ein anderes operatives Verfahren, daß in den letzten Jahren praktiziert wurde, ist die totale chirurgische Exstirpation der Schilddrüse (2, 11, 14, 32). Diese soll die in der Schilddrüse auftretenden Antigene, die die autoimmunologischen Krankheitsprozesse in der Orbita verursachen, stoppen. Der Erfolg ist jedoch nicht immer gegeben (33, 34).

Außerdem erfordert diese Maßnahme eine lebenslängliche Substitutionstherapie, so daß dieser schwere Eingriff eine erhebliche Belastung auch später bedeutet.

Nachdem die akuten Veränderungen der endokrinen Ophthalmopathie und der Hyperthyreose abgeklungen sind, treten die kosmetischen und funktionellen Nachoperationen in den Vordergrund der Behandlung.

Das sind im einzelnen:

Bei bestehenbleibender Retraktion des Oberlides, durch Verkürzung des M. levator palpebrae verursacht, kommt die Tenotomie dieses Muskels in Betracht und eine Tarsorrhaphie der äußeren Lidspalte, da der M. orbicularis oris insuffizient ist und somit die Lidspalte nicht geschlossen werden kann.

Bei bestehendem Oberlidentropium erfolgt eine Durchtrennung des äußeren Lidbandes, um die gefährliche Einwärtsdrehung des Oberlides nach innen und die mechanische Reizung der Kornea durch die Oberlidwimpern zu verhindern. Auch Eingriffe an den extraokulären Augenmuskeln sind möglich, wenn es durch eine Verkürzung dieser Muskeln zu einem Bewegungsausfall gekommen ist. Es werden dabei die einzelnen Muskelgruppen rückverlagert.

Die Beurteilung, inwieweit diese operativen Maßnahmen den Muskeln ihre Leistungsfähigkeit zurückgibt, ist schwer. Somit besteht ein größeres Risiko, daß die Operation von Mißerfolg gekennzeichnet wird.

2. A U F G A B E N S T E L L U N G

Die bisherigen Untersuchungen über die Bedeutung der thyreostatischen Behandlung des Morbus Basedow für die Entstehung oder Progression einer endokrinen Ophthalmopathie geben nicht eindeutig Aufschluß, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Auftreten bzw. Progredienz der Augenkrankheit und den Veränderungen der Schilddrüsenfunktion während der antithyreodalen Therapie besteht.

So wird behauptet (36), daß die Entwicklung einer endokrinen Ophthalmopathie in keiner festen Beziehung zum Verlauf der Schilddrüsenfunktion steht, und daß weder zeitlich noch der klinischen Symptomatik nach eine unmittelbare Relation zum Verlauf der Hyperthyreose aufgezeigt werden kann (20). Andererseits ist jedoch die Hypothese

aufgestellt worden, daß die Hypothyreose im Verlauf der thyreostatischen Behandlung vermieden werden soll, da sie eine Verschlechterung des Augenleidens bewirkt (17). Dies wird durch eine Studie (30) unterstützt, die konsequent die hypothyreote Phase während der Therapie mit antithyreodalen Medikamenten vermied und dadurch erreichte, daß sich die endokrine Ophthalmopathie bei keinem der Untersuchten bedeutend verschlechterte. Daher soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, wie sich die thyreostatische Therapie im Hinblick auf eine Entstehung oder eine Verschlechterung der Orbitopathie auswirkt.

3. PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGS-METHODEN

a) Patienten

Bei dieser retrospektiven Studie wurden die Krankenblätter von insgesamt 264 Patienten mit einer Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow ausgewertet, die sich in dem Zeitraum von 1976 - 1981 in dem Zentrum der Inneren Medizin-Abteilung für Endokrinologie der Universitätsklinik in Frankfurt am Main einer thyreostatischen Behandlung unterzogen oder einer operativen Therapie zugeführt wurden. 38 Männer im Alter zwischen 17 und 73 Jahren und 226 Frauen zwischen 16 und 90 Jahren sind dabei erfaßt.

Die Diagnose 'Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow' wurde bei den Untersuchten durch Anamnese, klinische Befunde, T_3-RIA, T_4-RIA, ETR, TSH-Basalwerte, TRH-Test und eine Schilddrüsenantikörperuntersuchung gesichert. Die Szintigraphie oder eine Feinnadelbiopsie wurden nur dann durchgeführt, wenn es z. B. ein autonomes Adenom oder ein Malignom auszuschließen galt.

Der Hamolsky-Test, die Bestimmung von PBJ und der Radiojodzweiphasentest wurden entsprechend dem damaligen diagnostischen Programm bei jenen Patienten angewandt, die sich in dem Zeitraum von 1976 - 78 einer Behandlung unterzogen haben.

Der Verlaufsbeobachtung der endokrinen Ophthalmopathie wurde die Klassifizierung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Anlehnung an WERNER (35) zugrunde gelegt. Desweiteren wurde die Exophthalmometrie nach HERTEL für Vergleichsbeobachtungen herangezogen.

Die genannten Untersuchungsmethoden betrafen die in den Unterlagen vorgefundenen Daten. Zur Beurteilung der endokrinen Ophthalmopathie bei Hyperthyreose wurden weiterhin folgende Parameter durch eigene Auswertung festgehalten:

1.) Ausgangsbefund mit oder ohne endokrine Ophthalmopathie.

2.) Entstehung bzw. Progression (Maximum) der endokrinen Ophthalmopathie zu Beginn - während - nach Abschluß der thyreostatischen Behandlung.

3.) Kein Auftreten einer endokrinen Ophthalmopathie nach thyreostatischer Behandlung.

4.) Entstehung oder Progression einer endokrinen Ophthalmopathie nach Strumektomie.

5.) Schweregrad der endokrinen Ophthalmopathie zu Beginn - während - nach Abschluß der thyreostatischen Therapie anhand der Stadieneinteilung und nach den Hertel-Werten.

6.) Patienten, bei denen keine Entstehung oder Progression der endokrinen Ophthalmopathie stattfand:

   a) Phasen subnormaler (hypothyreoter) Hormonspiegel während thyreostatischer Behandlung.

      T_4 (µg/100 ml); T_3 (ng/ml); ETR; TSH (µE/ml); Zeit nach Beginn der Behandlung in Wochen; Dauer der Phase in Wochen.

b) Phasen normaler oder hyperthyreoter Hormonspiegel während thyreostatischer Therapie.

8.) Patienten bei denen die Entstehung oder Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung beobachtet wurde.

a) Maximale Ausbildung der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung:
T_4 (µg/100 ml); T_3 (ng/ml); ETR; TSH (µE/ml); Zeit nach Beginn der Behandlung in Wochen.

b) Progredienzbeginn bzw. Entstehungsbeginn einer endokrinen Ophthalmopathie bei jenen Patienten, die eine große Zeitspanne (mehr als 0 - 5 Wochen) zwischen den Phasen subnormaler Hormonspiegel und der maximalen Ausbildung der endokrinen Ophthalmopathie aufwiesen:
Zeitpunkt des ersten Auftretens oder der Verschlechterung der Augenkrankheit nach Therapiebeginn in Wochen.

c) Phasen subnormaler (hypothyreoter) Hormonspiegel während der thyreostatischen Behandlung:
T_4 (µg/100 ml); T_3 (ng/ml); ETR, TSH (µE/ml); Zeit nach Beginn der Behandlung in Wochen; Dauer der Phase in Wochen.

9.) Ausbildung oder Progression der endokrinen Ophthalmopathie im Zusammenhang mit hypothyreoten-hyperthyreoten-euthyreoten Schilddrüsenhormonwerten oder nach Strumektomie.

b) Therapie:

Zu Beginn der Therapie erhielten die Patienten in der Regel 30 - 40 mg Carbimazol/die in 2 - 3 Einzeldosen über 14 Tage. Andere Medikamente wie Thiamazol, Propylthiouracil und Natrium-Perchlorat kamen relativ selten zur Anwendung. Dies

war der Fall, wenn eine Unverträglichkeit von Carbimazol auftrat. Zur Kontrolle führte man in der Regel etwa einen Monat lang wöchentliche Untersuchungen durch. Dabei wurde die klinische Symptomatik, der Schilddrüsentastbefund, der Halsumfang und die eventuell vorhandene Augensymptomatik beobachtet. Außerdem wurden Blutbildkontrolluntersuchungen durchgeführt.

Die Veränderungen der endokrinen Ophthalmopathie wurden mit Hilfe der Klassifizierungstabelle (35) festgehalten. Von einer Progression der Protrusio bulborum wurde erst gesprochen, wenn sich bei der Exophthalmometrie nach Hertel eine Zunahme von 2 mm und mehr ergab.

Bei den Kontrolluntersuchungen wurden weiterhin die Konzentrationen von Thyroxin und Trijodthyronin im Blut gemessen. Diese Werte haben aber keine so große Aussagekraft, da z. B. der Thyroxinspiegel auch von der Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG) abhängig ist. Dieses ist bei einer Schwangerschaft oder bei Östrogentherapie erhöht (26). Zur genaueren Beurteilung wurde deshalb ab Anfang 1977 die Bestimmung der 'effective thyroxine ratio' ETR durchgeführt, die den Gesamtthyroxinspiegel mit der noch freien Bindungskapazität des TBG für Thyroxin in Beziehung setzt. Damit läßt sich indirekt auf die FT_4-Konzentration schließen, deren Messung den freien nicht an TBG gebundenen Teil von Thyroxin im Blut angibt. Vor 1977 wurden der Hamolsky-Test und der PBJ-Test in die Messungen miteinbezogen.

Die neueren Meßmethoden wie die FT_4-Bestimmung sowie die Messung von TBG selbst sind nur bei einem geringen Teil der untersuchten Patienten durchgeführt worden, da sie erst in den letzten Jahren des retrospektiv beobachteten Zeitraumes zur Verfügung standen.

Eine weitere wichtige Untersuchung ist der TRH-Test und die Messung des TSH-Basalwertes, die dem Nachweis einer primären Hypothyreose dienen.

Eine tägliche Substitution mit L-Thyroxin 50 - 100 µg wurde eingeleitet, sobald sich die Thyroxinkonzentration im Blut normalisiert hatte, und die klinische Symptomatik auf eine Besserung der Krankheit hinwies. Die Substitutionstherapie ist zur Vermeidung von hypothyreoten Phasen notwendig(26). Die thyreostatische Therapie wurde anschließend schrittweise bis zur Erhaltungsdosis von 5 - 15 mg Carbimazol/die um 5 - 10 mg reduziert. Dies wurde bei den jetzt monatlich stattfindenden Kontrolluntersuchungen festgelegt. Blieb der euthyreote Zustand des Patienten erhalten, so wiederholten sich diese Untersuchungen in einem Abstand von 8 - 12 Wochen, später in Halbjahresabständen. Bei einer Zunahme des Halsumfanges oder bei Auftreten von Augensymptomen sollte sich der Patient sofort dem behandelnden Arzt vorstellen.

Die thyreostatische Therapie wurde bei der Mehrzahl der Patienten über 1 Jahr, bei einem geringen Teil länger, zum Teil bis zu 6 Jahren durchgeführt.

Kam es nach der Behandlung zu einem Rezidiv, so wurde erneut mit einer thyreostatischen Therapie begonnen.

Bei Patienten, die sich nach thyreostatischer Therapie der Rezidivhyperthyreose wieder im euthyreoten Zustand befanden, wurde eine Strumektomie durchgeführt.

Falls eine Operation nicht möglich erschien, weil das Operationsrisiko zu hoch war, wurde häufig eine Radiojodresektion in Betracht gezogen.

c) Untersuchungsmethoden:

Zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung wurden folgende Parameter herangezogen, die sich im Laufe des beobachteten Zeitraumes geändert haben:

1.) Messung des Gesamtthyroxin mit einem handelsüblichen Radioimmunoassay
Normalwerte: 5 - 13 µg/100 ml (vor 1977 Normalwerte 5,4 - 13µg%)
Hyperthyreose über 13 µg/100 ml
Hypothyreose unter 5 µg/100 ml

2.) Messung des Gesamttrijodthyronins mit einem handelsüblichen Radioimmunoassay
Normalwerte: 0,8 - 2,5 ng/ml
Hyperthyreose über 2,5 ng/ml
Hypothyreose unter 0,8 ng/ml

3.) Messung der 'effective thyroxine ratio', ETR; ab Anfang 1977 durchgeführt
Normalwerte: 0,86 - 1,13
Hyperthyreose über 1,13
Hypothyreose unter 0,86

4.) Messung des TSH-Basalwertes mit einem handelsüblichen Radioimmunoassay
Normalwert bis zu 5 µE/ml (vor 1977 Normalwert 0,5 - 1,5 ng/ml)
Hypothyreose über 5 µE/ml

5.) TRH-Test: Messung des TSH vor und 20 bzw. 30 Minuten nach der i. v. Injektion von 200 - 400 µg TRH
Euthyreose: Anstieg des TSH um mindestens 2 µE/ml, aber nicht über 23 µE/ml (vor 1977: Anstieg um das zwei- bis vierfache des aktuellen Basalwertes)
Hypothyreose: Anstieg des TSH überschießend auf über 23 µE/ml
Hyperthyreose: TSH-Sekretion supprimiert, d. h. Δ TSH $<$ 2 µE/ml

6.) Hamolsky-Test (^{131} Trijodthyronin-in-vitro-Test) bis Anfang Anfang 1977 durchgeführt: Verhältnis des freien zu dem an Eiweiß gebundenen Hormon.
Normalwert: 25 - 35 %
Hyperthyreose über 35 %
Hypothyreose unter 25 %

7.) PBJ-Test bis Anfang 1977 durchgeführt:
Chemische Hormonjodanalyse -- Fluoreszenzoptische Messung von Jod. Mißt das organisch gebundene Jod im Blut.
Normalwert: 3,5 - 8 µg %
Hyperthyreose: über 8 µg %
Hypothyreose: unter 3,5 µg %

8.) TBG mit einem handelsüblichen Radioimmunoassay gemessen:
Normalwerte: 16 - 30 µg/ml (Die Messung wurde ab Mitte 1978 bei einem geringeren Teil der Untersuchten durchgeführt)

9.) FT_4: Messung des freien, nicht an TBG gebundenen Thyroxinanteils
Normalwert: 0,9 - 2,3 ng/dl
Hyperthyreose: über 2,3 ng/dl
Hypothyreose: unter 0,9 ng/dl (Die Messung wurde ab Mitte 1978 bei einem geringeren Teil der Untersuchten durchgeführt.)

Ein Mangel der retrospektiven Studie ist es zu erkennen, wie die einzelnen Behandler die hypothyreote Phase definieren.

Die hypothyreote Phase wurde in dieser Studie folgendermaßen definiert:

Die Laborwerte lagen entweder unter der Norm oder es ging aus den Aufzeichnungen des behandelnden Arztes hervor, daß eine Hypothyreose vorlag. Die hypothyreoten Werte der einzelnen Untersuchungsmethoden sind oben aufgeführt, so daß eine klare Abgrenzung möglich war. Es wurden aber auch jene Patienten, deren Hormonwerte im unteren Normbereich lagen und die eine deutliche Tendenz zu hypothyreoten Schilddrüsenhormonwerten zeigten (Hinweise des behandelnden Arztes) zu den Patienten gerechnet, die eine subnormale Hormonphase durchlaufen haben.

4. E R G E B N I S S E :

Insgesamt konnten die Krankenblätter von 264 Patienten mit dem Befund einer Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow und

anschließender thyreostatischer Behandlung oder Strumektomie ausgewertet werden.

Von diesen 264 Patienten zeigten 82 bei Diagnosestellung vor Beginn der thyreostatischen Therapie zusätzlich eine endokrine Ophthalmopathie unterschiedlichen Schweregrades. (Siehe Tabelle 1).

182 Patienten hatten bei Therapiebeginn keine Anzeichen einer endokrinen Ophthalmopathie.

Bei 120 Patienten konnte eine Entstehung bzw. Progression der endokrinen Ophthalmopathie unter thyreostatischer Therapie festgestellt werden. Dies entspricht einem Prozentsatz von 45,45 % aller Patienten.

Bei 23 Patienten stellte sich die endokrine Ophthalmopathie nach Strumektomie ein bzw. verstärkte sich.

Somit kämen zu den 45,45 % der Patienten, bei denen eine Augenbeteiligung während thyreostatischer Therapie entstand bzw. fortschritt, noch einmal 8,71 % derjenigen dazu, die die Entstehung bzw. Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie nach Strumektomie zeigten. Das ergibt einen Prozentsatz von 54,21 % von Patienten, die das Maximum der klinischen Ausbildung der endokrinen Ophthalmopathie erst nach Einleitung einer thyreostatischen oder chirurgischen Therapie hatten.

Bei 22 Patienten, das sind 8,33 % des gesamten Patientengutes, ist die bestehende endokrine Ophthalmopathie während der Behandlung der Hyperthyreose entweder stationär verlaufen, oder aber die Augensymptome besserten sich.

Bei 94 Patienten ohne endokrine Ophthalmopathie, das sind 35,6 % aller Untersuchten, konnte kein Auftreten der Orbitopathie unter thyreostatischer Therapie festgestellt werden.

Bei 5 Patienten, 1,89 % aller Untersuchten, traten die stärksten Augenveränderungen erst nach Abschluß der thyreostatischen Therapie auf.

Unterteilt man die Patienten noch einmal in jene, die die endokrine Ophthalmopathie bei der Anfangsdiagnose nicht besaßen und jene, die schon mit dem Ausgangsbefund endokrine Ophthalmopathie sich der klinischen Untersuchung stellten, so ergibt sich folgendes Bild:

Von den 82 Patienten mit dem Ausgangsbefund einer endokrinen Ophthalmopathie konnte

- bei 64,83 % eine Progression der endokrinen Ophthalmopathie während thyreostatischer Therapie festgestellt werden (53 Patienten).
- Bei 26,82 % die Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie (Maximum) zu Beginn der thyreostatischen Therapie festgestellt werden (22 Patienten).
- Bei 6,09 % eine Progression der endokrinen Ophthalmopathie nach Strumektomie festgestellt werden (5 Patienten).
- Bei 2,43 % war eine Progression der endokrinen Ophthalmopathie nach Abschluß der thyreostatischen Therapie festzustellen (2 Patienten).

Von den 182 Patienten ohne den Ausgangsbefund einer endokrinen Ophthalmopathie konnte bei:

- 51,64 % kein Auftreten einer endokrinen Ophthalmopathie nach thyreostatischer Therapie festgestellt werden (94 Patienten).

- 36,81 % die Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie beobachtet werden und zwar während der thyreostatischen Behandlung (67 Patienten).
- 9,89 % eine Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie nach Strumektomie beoachtet werden (18 Patienten).
- 1,64 % eine Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie nach thyreostatischer Behandlung festgestellt werden (3 Patienten).

Zwischen den beiden Patientengruppen ergeben sich somit gewisse Differenzen,was die Ausbildung oder die Progression der endokrinen Ophthalmopathie betrifft.

Während bei der ersten Patientengruppe, der mit dem Ausgangsbefund einer endokrinen Ophthalmopathie,immerhin 64,63 % eine Progression des Augenleidens zu beobachten war, ist bei der zweiten Gruppe, der Patienten ohne den Ausgangsbefund der endokrinen Ophthalmopathie, "nur" bei 36,81 % eine Entstehung feststellbar. Dem entspricht, daß bei der ersten Gruppe 28,82 % keine Verschlechterung oder sogar eine Verbesserung der Augenkrankheit zeigten, während bei der zweiten Gruppe bei 51,64 % der Patienten kein Auftreten der endokrinen Ophthalmopathie festgestellt werden konnte.

In Tabelle 4 wurden nur die Patienten aufgeführt, die die Progredienz bzw. die Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie während thyreostatischer Behandlung zeigten. Um ein genaues Bild der Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie zu geben, wurde die Tabelle noch weiter unterteilt:

1.) eine die Zeitpunkt und T_4, T_3, ETR und TSH während der maximalen bzw. ersten Ausbildung der endokrinen Ophthalmopathie aufführt und als Gegenüberstellung eine

2.) die Zeitpunkt, die Dauer der Phasen subnormaler Hormonspiegel (hypothyreote Werte) während der thyreostatischen Therapie festhält. Ebenso T_4, T_3, ETR und TSH während dieser hypothyreoten Phase.

Um die Schwere des Krankheitsverlaufes bei jedem einzelnen Patienten zu dokumentieren und um diese möglichst objektiv zu beurteilen, wurde der Verlauf der Zunahme der endokrinen Ophthalmopathie anhand der Stadieneinteilung (I - IV) und anhand der Hertel-Werte dargestellt. Sie gibt die Schwere des Augenleidens zu Beginn der Therapie und zum Zeitpunkt der maximalen Ausbildung dieser Krankheit wieder.

Um die Hypothese zu stützen, ob hypothyreote Hormonspiegel die Gefahr einer Progredienz oder einer Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie beinhalten, wurde in der Tabelle noch festgehalten, in welchem Zusammenhang, ob mit hypo-, hyper- oder mit euthyreoten Schilddrüsenhormonwerten, die Progredienz bzw. die Entstehung der Ophthalmopathie bei den untersuchten Patienten sich ausbildete.

Bei jenen Patienten, die eine subnormale Funktionslage aufwiesen, die nicht zeitlich mit dem Maximum der Augensymptomatik zusammenfiel (0 - 5 Wochen), sondern erst nach längerer Dauer auftrat, wurde nach dem ersten Auftreten bzw. dem Zeitpunkt der ersten Progredienz der endokrinen Ophthalmopathie beurteilt, ob man bei diesen Patienten einen Zusammenhang vom hypothyreoten Schilddrüsenhormonparameter mit der Entstehung des Augenleidens ableiten konnte.

Die Latenzzeit zwischen hypothyreoter Phase und erstem Auftreten oder Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie betrug 1 - 5 Wochen, bei einem Patienten 7 Wochen. Meistens war ein zeitlicher Zusammenhang zwischen hypothyreoten Phasen und Ausbildung bzw. Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie nachzuweisen.

Die Latenzzeit zwischen hypothyreoter Phase und maximaler Ausbildung der endokrinen Ophthalmopathie überspannte teilweise viel größere Zeiträume, die von 0 bis 2 Jahren und 8 Monaten schwankten. Aber auch hier war beim größten Teil der Patienten ein zeitliches Zusammenfallen der hypothyreoten Phase mit dem ersten Auftreten bzw. dem Zeitpunkt der ersten Progredienz der endokrinen Oph-

thalmopathie zu erkennen.

Folgende Patienten müssen gesondert erwähnt werden, da sie von dem vorher Gesagten abweichen:

Patient 14 hatte schon 5 Wochen vor Beginn der hypothyreoten Phase die maximale Ausbildung der endokrinen Ophthalmopathie. Aber schon zu dieser Zeit bestand eine Tendenz, daß die Hormonwerte in eine subnormale Phase übergingen,wenn man sie mit den vorhergehenden Schilddrüsenhormonwerten vergleicht. Zwischen diesen 5 Wochen wurden keine Angaben über Schilddrüsenwerte gemacht, so daß man annehmen kann, daß die Hypothyreose schon wesentlich früher begann, als in der Tabelle aufgeführt ist.

Bei Patient 34 bildete sich die endokrine Ophthalmopathie schon vor Beginn der hypothyreoten Phase aus, verschlechterte sich jedoch auch während und nach Abschluß dieser Zeit. Die lange Latenzzeit von 14 Wochen zwischen der hypothyreoten Phase und ersten Hinweisen auf eine Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie erklärt sich bei dem Patienten dadurch, daß in dieser Zeit keine Erwähnung der Augensymptomatik in der Verlaufsbeobachtung findet.

Der Patient 46 hatte das erste Auftreten der endokrinen Ophthalmopathie schon 4 Wochen vor Beginn einer hypothyreoten Phase. Auch hier war aber schon die Tendenz zur Hypothyreose erkennbar beim Vergleich mit vorangegangenen Schilddrüsenhormonwerten. Dazwischen fanden keine Kontrolluntersuchungen statt, so daß auch hier davon ausgegangen werden kann, daß die subnormale Hormonphase schon mit der Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie begann.

Der Patient 61 zeigte erste Zeichen der Verschlechterung schon 20 Wochen vor Beginn der hypothyreoten Phase, aber auch während dieser kam es zu einer weitergehenden Progredienz des Augenleidens.

Der Patient 83 zeigt eine hypothyreote Tendenz, die sehr fraglich ist. Sie steht aber im Zusammenhang mit der Zunahme der Symptome der endokrinen Ophthalmopathie.

Nur T_3 ist eindeutig im hypothyreoten Bereich. Der TSH-Basalwert zeigt Tendenz zum hypothyreoten Bereich, während T_4 und ETR Normalwerte sind. Hier ist es schwierig zu beurteilen, ob es sich bei der Verschlechterung der Augenkrankheit um eine hypothyreote oder euthyreote Phase handelt.

Der Patient 84 hat erste Anzeichen der Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie 17 Wochen nach Abschluß der hypothyreoten Phase. Dazwischen gibt es keine Angaben über Schilddrüsenhormonwerte, so daß es auch hier möglich ist, daß die Latenzzeit zwischen erstem Auftreten der Augenkrankheit und hypothyreoten Phase wesentlich kürzer ist.

Der Patient 118 weist eine Zeit von 20 Wochen zwischen subnormaler Phase und Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie auf. Dazwischen werden keine Angaben über die Augensymptomatik gemacht. Trotzdem wird er hier ebenfalls zu jenen Patienten gerechnet, deren Verschlechterung der Augensymptomatik in Zusammenhang mit einer hypothyreoten Phase steht.

Bei Auswertung der Tabelle ergaben sich folgende Werte:

Von den insgesamt 120 Patienten, bei denen die Entstehung bzw. Progression der endokrinen Ophthalmopathie während thyreostatischer Behandlung beobachtet wurde, stand bei:

- 79 Patienten = 65,83 % die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie in Zusammenhang mit hypothyreoten Werten.

- 13 Patienten = 10,83 % die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie im Zusammenhang mit euthyreoten Werten

- 3 Patienten = 2,5 % die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie im Zusammenhang mit hyperthyreoten Werten.

Bei 1 Patient = 0,83 % ließ sich nicht entscheiden, ob die Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie im Zusammenhang mit hypo- oder euthyreoten Schilddrüsenhormonwerten entstand.

Bei 24 Patienten = 20 % ließ sich nicht feststellen in welchem Zusammenhang die Ausbildung bzw. die Progredienz der endokrinen Ophthalmopathie geschah, da keine peripheren Schilddrüsenhormonwerte während der Entstehungsphase des Augenleidens festgehalten wurden.

Um einen Vergleich anstellen zu können, wurden jene 116 Patienten untersucht, die kein Auftreten bzw. keine Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie nach thyreostatischer Therapie aufwiesen. Es stellte sich die Frage, wieviele dieser Patienten im Laufe der Behandlung eine hypothyreote Phase durchliefen, oder ob sich ihre Schilddrüsenhormonwerte im euthyreoten Bereich bewegten.

Von 116 Patienten hatten 29, daß sind 25 % dieser Gruppe, eine hypothyreote Stoffwechselphase während der Behandlung. 87, das sind 75 % zeigten keine subnormale Hormonphase während der Behandlung.

Erwähnenswert ist zum Abschluß noch, daß von den 23 Patienten, die eine Entstehung oder Progression der endokrinen Ophthalmopathie nach Strumektomie aufwiesen, acht eine postoperative hypothyreote Stoffwechselphase durchliefen. Bei den restlichen fünfzehn konnte

nicht mehr festgestellt werden, ob auch hier in dem Entstehungszeitraum bzw. während der Progredienz der endokrinen Ophthalmopathie hypothyreote Schilddrüsenhormonwerte vorkamen. Es liegen keine Angaben über Hormonwerte in dieser Zeit vor. Die Tabelle 2 der Ergebnisliste zeigt die Progression der endokrinen Ophthalmopathie anhand der Stadieneinteilung (I - IV) bei den Patienten, die die Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Therapie zeigten.

Dabei war bei 16 Patienten keine Zunahme des Augenleidens festzustellen, während eine Progredienz der Protrusio bulbi nachgewiesen werden konnte. 21 Patienten zeigten eine Progression um I Grad, 16 um II Grad, 47 um III Grad und schließlich 20 von ihnen um IV Grad. Die Zahl der Patienten, die eine bedeutende Verschlechterung ihres Augenleidens nämlich um III - IV Grad, aufwiesen, ist außerordentlich hoch.

Die Tabelle 3 in der Ergebnisliste informiert über die Differenz zwischen anfänglicher und maximaler Protrusio bulbi anhand der Hertel-Werte, ebenfalls bei den Patienten, die oben schon erwähnt wurden.

30 Patienten wiesen keine Progression der Protrusio bulbi auf. Bei ihnen war eine Verschlechterung der Augensymptomatik mit Hilfe der Stadieneinteilung festzustellen.

46 Patienten zeigten eine unbedeutende Progression der Protrusio bulbi, die,gemessen mit dem Exophthalmometer nach Hertel,2 mm und weniger betrug.

Bei 44 Patienten betrug die Zunahme 3 mm und mehr.

Hier ist der Unterschied zwischen jenen Patienten, die eine geringe Verschlechterung ihrer Augenkrankheit (Progression bis zu 2 mm) und jenen Patienten mit einer starken Zunahme der Protrusio bulbi nicht so eklatant wie bei der Stadieneinteilung.

D I S K U S S I O N :

Mit dieser retrospektiven Studie soll untersucht werden, inwieweit die thyreostatische Behandlung der Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow für die Entstehung bzw. für die Progredienz einer endokrinen Ophthalmopathie mitverantwortlich ist.

In der Klinik stehen zahlenmäßig die Patienten mit endokriner Ophthalmopathie und gleichzeitiger Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow im Vordergrund (5), was auf eine enge pathogenetische Relation hinweist.

Anhand der Auswertung der klinischen Daten dieser Patienten soll die Hypothese überprüft werden, ob durch ein zu abruptes Herbeiführen einer euthyreoten Stoffwechsellage oder während einer Phase subnormaler Hormonkonzentration während der thyreostatischen Behandlung die Gefahr besteht, daß sich das Augenleiden dadurch erst entwickelt bzw. verschlimmert. Das gilt sowohl für die thyreostatische Therapie, als auch für die Strumektomie oder Radiojodbehandlung.

Die retrospektive Studie hat natürlich ihre Schwächen gegenüber einer prospektiven, die darin liegen, daß es sehr schwierig ist, einen einheitlichen Maßstab anzulegen. Die klinischen Daten und Ergebnisse sind oft schwer zu interpretieren, da die Durchführung der Verlaufskontrollen durch unterschiedliche Therapeuten auch oft sehr verschieden ausfallen. Manchmal sind Lücken in den Befunden vorhanden, die es unmöglich machen, eine genaue Analyse der Situation zu geben.

Trotzdem kann man bei Beschränkung auf bestimmte klinische Parameter und deren Standardisierung Schlüsse aus der retrospektiven Studie ziehen. Deshalb wurde z. B. in dem Kapitel Patienten und Untersuchungsmethoden die hypothyreote Phase

so wie sie hier interpretiert wurde, definiert. Sie besagt nämlich, daß man auch dann von einer subnormalen Phase ausging, wenn dies aus den Aufzeichnungen des behandelnden Arztes hervorging, auch wenn nur die Tendenz zur Hypothyreose bestand und nicht alle Laborwerte unter der Norm lagen.

Nach den hier durchgeführten Untersuchungen tritt bei einem großen Teil der Untersuchten, nämlich von allen Patienten immerhin 45,45 % eine endokrine Ophthalmopathie während der Behandlungszeit auf. Bei nur 8,33 % bestand die endokrine Ophthalmopathie schon zu Beginn der thyreostatischen Therapie und ist während dieser auch nicht progredient verlaufen, d. h., sie war entweder stationär oder es zeigte sich sogar eine Verbesserung der klinischen Symptomatik.

Bei nur 1,89 % des Klientels war noch ein Auftreten bzw. eine Progression der endokrinen Ophthalmopathie nach Abschluß der Behandlung festzustellen.

Hier ist ganz eindeutig erkennbar, daß der Verlauf, das Maximum der Veränderung der Ophthalmopathie sowie die maximale Ausbildung dieser in die Zeit der thyreostatischen Therapie fiel. Wie bei der Aufführung der Ergebnisse erkennbar war, ergab sich ein Unterschied in der Ausbildung bzw. Progression der endokrinen Ophthalmopathie zwischen der Gruppe mit dem Ausgangsbefund 'endokrine Ophthalmopathie' und der zweiten ohne diesen. Während bei der ersten Patientengruppe immerhin 64,63 % eine Progression des Augenleidens zeigten, konnten in der zweiten 'nur' 36,81 % aller Untersuchten ohne den Ausgangsbefund einer endokrinen Ophthalmopathie gefunden werden, bei denen sich diese entwickelte. Die Tatsache, daß 28,82 % der ersten Gruppe keine Verschlechterung bzw. sogar eine Verbesserung der Augenkrankheit zeigten, während in der zweiten bei 51,64 % kein Auftreten der endokrinen Ophthalmopathie festgestellt werden konnte, entspricht dem vorher Gesagten.

Man kann diese Aussagen so interpretieren, daß bei bestehender endokriner Ophthalmopathie die Gefahr einer Progression nach thyreostatischer Therapie sehr viel größer ist, als eine Entstehung des Augenleidens nach thyreostatischer Behandlung der Patienten, die nie diese Augenkrankheit besaßen.

Die Prozentzahlen der Entstehung oder Progression der endokrinen Ophthalmopathie nach Strumektomie zeigten bei beiden Gruppen eine ähnliche Tendenz. Hier scheint also in beiden Patientengruppen die Gefahr, daß es zu einem Augenleiden kommt bzw. zu einer Verschlechterung der klinischen, schon bestehenden Augensymptome gleich hoch.

Die Häufigkeit des Auftretens der endokrinen Ophthalmopathie liegt mit 170 von 264 untersuchten Patienten mit Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow bei 64,39 % und entspricht den von anderen Autoren angegebenen Prozentzahlen. (3, 20, 27, 35)

Auch die Hypothese, daß bei der thyreostatischen Therapie darauf zu achten ist, daß der Patient keine hypothyreoten Stoffwechselphasen durchläuft, bzw. das abrupte Herbeiführen einer euthyreoten Schilddrüsenfunktion, hervorgerufen durch die Überdosierung der Thyreostatika, konnte hier eindeutig belegt werden. Immerhin stand bei 65,83 % des untersuchten Klientels die Progredienz oder die Entstehung der Augenkrankheit im zeitlichen Zusammenhang mit einer vorangegangenen hypothyreoten Stoffwechsellage.

Um diese Hypothese noch zu festigen, war die Untersuchung derjenigen Patienten notwendig, die keine endokrine Ophthalmopathie während oder nach der thyreostatischen Therapie entwickelten bzw. deren bestehendes Augenleiden sich während der Behandlung nicht verschlechterte.

25 % dieser Gruppe durchliefen eine hypothyreote Phase im Behandlungszeitraum, 75 % zeigten eine normale bzw. hyperthyreote Stoffwechselsituation.

Es stellt sich nun die Frage, warum bei diesem nicht gerade geringen Teil der Untersuchten keine endokrine Ophthalmopathie entstand, bzw. warum sie sich nicht verschlechterte?

Eine Erklärung wäre die nicht vorhandene genetisch fixierte Prädisposition für die Entwicklung der Augenveränderungen. Wahrscheinlicher ist aber die Möglichkeit, daß zwar eine diskrete Ophthalmopathie bestand, diese aber mit den damals zur Verfügung stehenden Methoden nicht diagnostiziert werden konnte. Im Vergleich dazu gelingt es heute, eine Schwellung der Augenmuskeln computertomographisch bereits nachzuweisen, bevor sie klinisch in Erscheinung tritt. Es wäre durchaus denkbar, daß ein Teil der Patienten, bei denen die endokrine Ophthalmopathie vermißt wurde, zu der Gruppe gerechnet werden müßte, die manifeste Augenveränderungen aufwies.

Die Latenzzeit, in der sich das Augenleiden entwickelte oder sich erste Anzeichen einer Progression zeigten, betrug 0 - 5 Wochen, bei einem Patienten 7 Wochen. Die Zeit bis zur maximalen Ausbildung der endokrinen Ophthalmopathie war teilweise wesentlich länger. In manchen Fällen betrug sie über 2 Jahre. Es ist jedoch festzustellen, daß meistens die hypothyreote Phase mit der Entstehung oder Progression der Augenkrankheit zusammenfiel.

Daß sich die endokrine Ophthalmopathie bei manchen Patienten erst nach Wochen ausbildet, könnte darauf hinweisen, das die durch die hypothyreote Stoffwechselsituation hervorgerufenen Vorgänge, die bis heute nicht erklärbar sind, mehrere Mechanismen in Gang setzen, die offensichtlich in ihren Auswirkungen oft erst Wochen später klinisch erkennbar sind.

Um den Unterschied zwischen den letztgenannten Patienten und jenen Patienten, die die Augenkrankheit und die hypothyreote Phase zum gleichen Zeitpunkt entwickeln,zu erklären, wäre es denkbar, daß es auch hier verschiedene Prädis-

positionen oder auch eine genetisch festgelegte Ansprechbarkeit gibt. Diese Voraussetzung könnte bei den einzelnen Patienten zu unterschiedlich starken Reaktionsabläufen führen.

Die Zahl der Patienten mit subnormalem Schilddrüsenhormonspiegel ist wahrscheinlich noch um einiges höher, da bei 20 % der Untersuchten es sich nicht mehr feststellen ließ, in welchem Zusammenhang die Ausbildung der endokrinen Ophthalmopathie geschah, da keine peripheren Schilddrüsenhormonwerte während der Entstehung des Augenleidens festgehalten wurden.

Eine weitere Feststellung ist das häufige Auftreten der endokrinen Ophthalmopathie nach Strumektomie. 23 Patienten von 264 (8,71 %) bemerkten nach der Operation eine Verschlechterung ihres vorher bestehenden Augenleidens, oder es konnte sogar ein erstmaliges Auftreten postoperativ festgestellt werden. Dabei ist auffällig, daß auch hier 8 Patienten eine hypothyreote Stoffwechselphase durchliefen, während bei den restlichen 15 Patienten nicht mehr zu ermitteln war, ob auch hier in der Entstehungsphase der endokrinen Ophthalmopathie hypothyreote Hormonwerte vorkamen.

Es läßt sich also festhalten , daß eine hypothyreote Stoffwechselphase, die durch die thyreostatische Therapie hervorgerufen wird, also iatrogen bedingt ist, in der überwiegenden Zahl der Untersuchten mit einer Verschlechterung bzw. Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie zusammenfällt.

Diese Tatsache wird unterstützt durch die von SOLEM, SEEGARD und YTTEBORG (30) gefundenen Ergebnisse. Dort wurde in einer prospektiven Studie die iatrogene Hypothyreose bei Hyperthyreosepatienten strikt vermieden. Das Ergebnis zeigte, daß bei keinem der thyreostatisch behandelten Patienten die endokrine Ophthalmopathie signifikant schlechter wurde. Patienten, die vor Therapiebeginn kein Augenleiden aufwiesen, litten auch nach Behandlung nicht unter diesem.

Es ist also außerordentlich wichtig, die Hypothyreose während thyreostatischer Therapie zu vermeiden. Denn ist die endokrine Ophthalmopathie erst einmal aufgetreten, so ist es sehr schwierig, diese bis zur völligen Ausheilung zu therapieren. Meist ist nur die Progression der Symptomatik zu stoppen und ein Stillstand zu erreichen.

Man sollte deshalb nach den ersten Tagen und Wochen die Monotherapie mit einem Thyreostatikum durch die Substitution mit dem Thyroxin ergänzen. Nur so und durch regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte läßt sich diese unerwünschte Nebenwirkung der thyreostatischen Therapie vermeiden.

Dasselbe gilt auch für Patienten, die sich einer Strumektomie unterziehen oder eine Radiojodbehandlung durchführen lassen. Auch sie müssen euthyreot bleiben, weil es auch hier bei hypothyreoten Stoffwechsellagen zur Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie kommt oder sogar zur Entstehung dieser. Die rechtzeitige Substitution mit Thyroxin ist notwendig, um diesem Geschehen vorzubeugen. Der Versuch, den Schilddrüsenhormonspiegel allein mit Thyreostatika zu kontrollieren, ist unserer Meinung nach zu vermeiden, da die Gefahr der Entstehung einer Hypothyreose viel zu groß ist. Es gibt allerdings auch Hinweise, wie z. B. die Studie von SOLEM und Mitarbeiter (30), daß die Vermeidung der Hypothyreose bei sorgfältigem Vorgehen auch durch die alleinige Monotherapie mit dem Thyreostatikum zu erreichen ist.

Man muß außerdem bedenken, daß die thyreostatische Therapie oft über mehrere Jahre durchgeführt wird. Es besteht die Gefahr, daß von Seiten des Patienten, d. h. durch eigenes Verschulden eine Hypothyreose verursacht wird. Ursachen hierfür sind bei langem Gebrauch der Medikamente die unregelmäßige Einnahme dieser, oder eine verminderte Thyroxinresorption; z. B. wenn das Hormon nicht morgens auf nüchternen Magen, sondern nach dem Frühstück eingenommen wird. Dadurch kann

die Resorptionsquote bis auf 40 % gesenkt werden (26). Auch Laxantienmißbrauch kann zur verminderten Resorption führen (26).

Hier ist es unbedingt erforderlich, den Patienten über die notwendige Kombinationstherapie aufzuklären, und welche Folgen es für ihn haben kann, wenn er sich nicht strikt an die Anweisungen des Arztes hält. Auch sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen in bestimmten Zeitabständen,die 3 Monate nicht überschreiten sollen, erforderlich, um einer Gefahr der Hypothyreose vorzubeugen. Daß sich der Patient bei Zunahme des Halsumfanges und bei Auftreten von Augensymptomen sofort seinem Arzt vorstellen sollte, ist selbstverständlich. Denn ist die endokrine Ophthalmopathie einmal progredient, so entwickelt sie oft eine Eigendynamik und ist in diesem Stadium kaum zu stoppen. Wenn dieses Stadium erreicht sein sollte, sind weitergehende Maßnahmen erforderlich, sprich spezielle Therapieformen wie die Glucocorticoidtherapie, die Strahlentherapie oder die chirurgische Therapie, um dem Fortschreiten der Krankheit entgegenzuwirken.

Dem Patient muß bewußt sein, daß in diesem Fall kaum eine vollständige Heilung möglich ist. Abschließend kann man feststellen, daß die hier durchgeführte thyreostatische Therapie einen Einfluß auf die Entstehung bzw. Progredienz der endokrinen Ophthalmopathie hat, was die angeführten Prozentzahlen eindeutig beweisen. Es läßt sich im Gegensatz zu der Behauptung von WUTTKE, SCHLIETER und KRÜCK (36) eine feste Beziehung zwischen dem Auftreten der endokrinen Ophthalmopathie und dem Verlauf der Schilddrüsenfunktionsstörung ableiten. Sie konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen Entwicklung oder Progredienz der endokrinen Ophthalmopathie und thyreostatischer Therapie feststellen. Ebenso wurde die Entstehung und Verschlechterung des Augenleidens im Zusammenhang mit hypothyreoten Werten bezweifelt. Sie fanden weder zeitlich noch der klinischen Symptomatik nach eine unmittelbare Beziehung zum Verlauf der Hyperthyreose.

Die Patientenauswahl betraf dort alle, die eine diffuse Hyperthyreose aufwiesen und beschränkte sich nicht auf den Typ Morbus Basedow. Die diffuse Hyperthyreose reicht aber als Definition nicht aus, da sich darunter auch Patienten finden, die eine disseminierte Autonomie haben. Sie hat bekanntlich eine vom Morbus Basedow abweichende Pathogenese und geht niemals mit einer endokrinen Ophthalmopathie einher. Deshalb wurden diese Patienten in der hier durchgeführten Studie nicht einbezogen. Im Gegensatz zu der oben erwähnten Arbeit stellte sich hier speziell das Durchlaufen einer hypothyreoten Stoffwechselphase als negativ für die Patienten heraus, d. h. daß die Progression der klinischen Symptome oder die Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie im zeitlichen Zusammenhang mit einer hypothyreoten Phase auftrat. Die Häufung dieses Auftretens läßt es möglich erscheinen, daß in dieser Hypothyreose eine Mitursache für die Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie zu sehen ist. Was die Ursache, die Pathogenese dieses Fortschreitens des Augenleidens bei hypothyreoten Stoffwechselphasen ist, läßt sich bis heute noch nicht erklären. Die Vermutung liegt nahe, daß der durch die hypothyreote Phase stimulierte thyreotrope Regelkreis Substanzen produziert, die die endokrine Ophthalmopathie bewirken.

Mehrere Theorien zur Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie wurden bereits vorher erwähnt. Doch auch sie können diese Vorgänge nicht völlig erklären.

Gesichert ist nur, daß es sich bei der endokrinen Ophthalmopathie um ein genetisch bedingtes, immunpathologisches Geschehen handelt, das an den extraokulären Augenmuskeln und am retrobulbären Gewebe angreift.

Fragt man sich nach den Gründen der zum Teil recht schlechten Behandlungsergebnisse , so läßt sich folgendes feststellen:

Einer Spezialambulanz der Universitätskliniken werden in der Regel keine leicht zu behandelnden Patienten überwiesen, da sich der niedergelassene Arzt, vorwiegend wegen diagnostischer und therapeutischer Schwierigkeiten, an den erfahrenen Kollegen wendet. Das bedeutet, daß auch bereits behandelte

Patienten zur weiterführenden Diagnose und Therapie von den Universitätskliniken übernommen werden müssen.

Ursache für das häufige Auftreten einer endokrinen Ophthalmopathie im Laufe der thyreostatischen Behandlung sind unter anderem:

1.) Die alleinige Therapie mit einem Thyreostatikum und die dann relativ seltenen Kontrolluntersuchungen, die den Beginn einer hypothyreoten Phase nicht erkennen lassen.

2.) Das kurzfristige Wechseln von Thyreostatika- und Substitutionsdosis, bei der eine dauerhafte euthyreote Stoffwechselsituation nicht erreicht wird, und der Organismus hyper- und hypothyreote Phasen durchläuft.

3.) Es läßt sich nicht vermeiden, daß die Ärzte einer Spezialambulanz im Rahmen ihrer beruflichen Weiterbildung wechseln. Eine kontinuierliche Betreuung des einzelnen Patienten durch denselben Arzt ist daher nicht immer gewährleistet.

4.) Erwähnt werden muß auch, daß der Patient selbst die Möglichkeit hat in die Therapie einzugreifen, in dem er willkürlich die vorgeschriebene Behandlungsform ändert oder zeitweise seine Medikamente nicht einnimmt und zu den festgesetzten Kontrollterminen nicht erscheint.

Es ist sicher möglich, unerwünschte Verlaufsformen der Basedowtherapie weitgehend zu vermeiden, wenn die ermittelte Erhaltungsdosis von Thyreostatikum und Thyroxin unverändert beibehalten wird, die Kontrolluntersuchungen regelmäßig erfolgen, und der Patient eine umfassende Aufklärung über die Natur seiner Krankheit und deren notwendige Behandlung erhalten hat.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die retrospektive Studie an 264 Patienten mit einer thyreostatisch behandelten Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow sollte klären, wie sich die Behandlung auf Entstehung oder Progredienz der endokrinen Ophthalmopathie auswirkt. Beobachtungen in der Endokrinologischen Abteilung der Inneren Medizin der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main legten die Vermutung nahe, daß das Auftreten des Augenleidens in einer festen Beziehung zu Veränderungen der Schilddrüsenfunktion steht, daß auf jeden Fall eine thyreostatisch bedingte Hypothyreose zu vermeiden ist, da diese die klinische Symptomatik der endokrinen Ophthalmopathie verschlechtern kann oder sogar das erstmalige Auftreten dieser bewirkt. Die große Gefahr der Progression und Entwicklung der Augenkrankheit nach Strumektomie sollte ebenfalls belegt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob und zu welchem Zeitpunkt der Behandlung die endokrine Ophthalmopathie auftrat, der Verlauf des Schweregrades der Krankheit, inwiefern ein Zusammenhang der maximalen Ausbildung, bzw. dem ersten Auftreten oder dem ersten Zeichen einer Progredienz des Augenleidens während der thyreostatischen Behandlung und den Phasen subnormaler Hormonspiegel zu konstatieren war. Weiterhin in welchem Zusammenhang die Ausbildung oder Progression der Augensymptomatik, ob mit hypo-, hyper- oder euthyreoten Schilddrüsenhormonwerten, zustande kam.

Zur vergleichenden Beobachtung wurde die bei den Kontrolluntersuchungen festgehaltene klinische Symptomatik mit Hilfe der Stadieneinteilung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Anlehnung an WERNER (35) und die Exophthalmometrie nach HERTEL herangezogen. Hinzu kamen die Messungen der Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 sowie die ETR und das TSH.

Die maximale Ausbildung und die Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie waren ganz eindeutig während der thyreosta-

tischen Therapie festzustellen, nämlich bei 45,45 % der Patienten. Hinzu kommen jene 8,71 % der Untersuchten, die eine Verschlechterung oder Entwicklung der Augenkrankheit nach Strumektomie zeigten, die zum Teil durch eine postoperative Hypothyreose gekennzeichnet war. Bei 8,33 % des Patientenguts war die maximale Ausbildung der Orbitopathie schon zu Beginn der thyreostatischen Therapie feststellbar, bei 1,89 % trat sie erst nach Abschluß der Behandlung auf. 43,93 % der Patienten zeigten keine Entstehung bzw. Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Therapie. Von diesen Patienten durchliefen 25,6 % eine hypothyreote Stoffwechselphase in der Behandlungszeit, während 74,36 % im euthyreoten oder hyperthyreoten Bereich blieben.

Die klinische Entwicklung der Orbitopathie zeigte eine Beziehung zum Verlauf der Schilddrüsenfunktion. Von den 120 Patienten mit einer Ausbildung oder Progredienz der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung wurde bei 65,83 % ein zeitlicher Zusammenhang mit hypothyreoten Schilddrüsenhormonwerten festgestellt.

Dagegen konnte nur bei 10,83 % des Patientenguts ein Zusammenhang der Zunahme der klinischen Symptomatik der Augenkrankheit mit einer euthyreoten Stoffwechsellage und nur bei 1,7 % mit einer hyperthyreoten Stoffwechsellage nachgewiesen werden. Bei 20 % des Klientels ließ sich nicht mehr entscheiden, in welchem Zusammenhang die Ausbildung bzw. Progression der endokrinen Ophthalmopathie stand.

L I T E R A T U R

1.) v. BASEDOW, K. : Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wschr. ges. Heilk. 13 (1840) 197; 14 (1840) 220

2.) CATZ, B., S. L. PERZIK : Subtotal vs. total surgical ablation of the thyroid: malignant exophthalmos and its relation to remnant thyroid. In: Current Topics in Thyroid Research. Proceedings of the Fifth International Thyroid Conference, Rome 1968, hrsg. von C. Cassano, M. Andreoli, Academic Press, New York 1965 (S. 1183)

3.) DAY, R. M. : Evaluation of Exophthalmos. In: The Thyroid. Werner, S. C. Ingbar, S. H. (eds.) 3rd Ed. p. 535. Harper and Row, New York 1971

4.) DIXON, F. J. : Antigen-antibody complexes and autoimmunity Ann. N. Y. Acad. Sci. 124 (1965) 162

5.) EMRICH, D., V. BAY, P. FREYSCHMIDT, K. HACKENBERG, J. HERRMANN, A. VON ZUR MÜHLEN, C. R. PICKARDT, C. SCHNEIDER, P. C. SCRIBA, P. STUBBE : Therapie der Schilddrüsenüberfunktion. Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 1261

6.) HART, J. R., MCKENZIE, M. I. : Comparison of the effect of thyrotrophin and LATS on guinea-pig adipose tissue. Endocrinology 88, 26 (1972)

7.) HEINZE, G. G., PICKARDT, C. R., BRAND, H. : Strahlentherapie der endokrinen Ophthalmopathie mit 18-MeV-Bremsstrahlung. Strahlentherapie 148 (1974) 226

8.) HORSTER, F. A. : Diagnose und Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. Med. Klin. 72 (1977) 1277

9.) KOHN, L. D., WINAND, R. J. : Structure of an exophthalmos-producing factor derived from thyrotropin by partial pepsin digestin. J. biol. Chem. 250 (1975) 6503.

10.) KOURIDES, I. A. WEINTRAUB, B. D., RIDGWAY, E. Ch., MALOOF, F. : Pituitary secretion of free alpha and beta subunit of human thyrotropin in patients with thyroid disorders. J. clin. Endocr. 40 (1975) 872

11.) KRISS, J. P. : Radioisotopic thyroidolymphography in patients with Graves' disease. J. clin. Endocr. 31 (1970) 315

12.) KRISS, J. P., KONISHI, J., HERMAN, M. : Studies on the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy (with some related observations regarding theraphy). In: Recent Progress in Hormone Research. Proceedings of the 1974 Laurentian Hormone Conference. 1975 (S.533)

13.) KRÖNLEIN, R. U. : Die traumatische Meningitis. In: Handbuch der praktischen Chirurgie, Bd. IV. Enke, Stuttgart 1913-1914

14.) MÜLLER, W.; SCHEMMEL, K., UTHGENANNT, H. WEISSBECKER, L. : Die Behandlung des malignen Exophthalmus durch totale Thyreoidektomie. Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 2103

15.) NAFFZIGER, H. C. : Exophthalmos: some principles of surgical management from the neurosurgical aspect. Amer. J. Surg. 75 (1948)

16.) NAFFZIGER, H. C. : Progressive exophthalmos. Ann. roy. Coll. Surg. Engl. 15 (1954) 1

17.) OBERDISSE, K. : Die endokrine Ophthalmopathie (endokrine Orbitopathie), die endokrine Dermopathie und die Akropathie. In: Die Krankheiten der Schilddrüse von K. OBERDISSE, F. KLEIN, D. REINWEIN, 1980 Georg-Thieme Verlag Stuttgart. N. Y.

18.) OGURA, H. H. LUCENTE, F. E. : Surgical results of orbital decompression for malignant exophthalmos. Laryngoscope (St. Louis) 84 (1974) 637

19.) PABST, W. ESSLEN, E. : Elektromyopgrahische Untersuchungen bei endokriner Ophthalmopathie. Dtsch. Ophthal. Ges. Ber. 63 Heidelberg 1960 (S. 154)

20.) PICKARDT, C. R., BOERGEN, K. P., HEINZE, H. G. : Endokrine Ophthalmopathie. Internist (Berl.) 15 (1974) 497

21.) PINCHERA, A. : Pathophysiological mechanism of endocrine exophthalmos. In: Konferenz der European Thyroid Assocation. Berlin 1978

22.) REINWEIN, D. : Diagnostik der endokrinen Ophthalmopathie. Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 758 - 761

23.) REINWEIN, D. : Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 792 - 794

24.) RILEY, F. C. : Orbital pathology in Graves' disease. Mayo Clin. Proc. 47 (1972) 975

25.) SCHEMMEL, K. : Glukokortikoide und endokrine Orbitopathie. In: Kortikosteroide in der Augenheilkunde. Symp. dtsch. Ophthal. Ges., Kiel 1972. Bergmann, München 1973 (S. 246)

26.) SCHULZ, F. : Die thyreostatische Therapie der Hyperthyreosen. In: Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel Band 1 (1980) 113 - 122

27.) SCRIBA, P. C. : Schilddrüsenkrankheiten. S. 44. München: J. F. Lehmann 1969

28.) SEWALL, E. C. : Operative control of progressive exophthalmos. Arch. Otolaryng. 24 (1936) 621

29.) SISSON, J. C., KOTHARY, P., KIRCHICK, H. : The effects of lymphocytes, sera and long-acting thyroid stimulator from patients with Graves' disease on retrobular fibroblasts. J. clin. Endocr. 37 (1973) 17

30.) SOLEM, J. H., SEGAARD, E., Ytteborg, J. : The Course of Endocrine Ophthalmopathy during Antithyroid Therapy in a Prospective Study. In: Acta med. Scand. 205 (1979) S. 111 - 114

31.) ULLERICH, K., FISCHEDICK, O. : Endokrine Ophthalmopathie. Klinische Symptomatik, Klassifikation, diagnostische Einordnung. Behandlungsindikationen. Röntgen-Bl. 29 (1976). 331

32.) VOLPE, R., DESBARATS-SCHONBAUM, SCHONBAUM, E., u. Mitarb. : The effect of radioablation of the thyroid gland in Graves' disease with high levels of long-acting thyroid stimulator (LATS). Amer. J. Med. 46 (1969) 217

33.) WEISS, E. R., BLAHD, W. H., WINSTON, M. A., KRISHNAMURTHY, G.T. : Observations on the therapeutic merit of thyroid radioablation for treatment of malignant exophthalmos. Nucl. Med. (Stuttg.) 11 (1972) 226

34.) WERNER, S. C., FEIND, C. R., AIDA, M. : Graves' disease and total thyroidectomy: Progression of severe eye changes and decrease in serum long-acting thyroid stimulator after operation. New Engl. J. Med. 276 (1967) 132

35.) WERNER, S. C. : Classification of the eye changes of Graves' disease. J. clin. Endocr. 29 (1969) 982

36.) WUTTKE, H., SCHLIETER, D., KRÜCK, F. : Die endokrine Orbitopathie bei diffuser Hyperthyreose unter thyreostatischer Therapie. Klinische Wochenschrift, 57, S. 72 (1979)

8. A N H A N G

Tabelle 1: "Ergebnisliste"

Zahl der untersuchten Patienten mit dem Ausgangsbefund einer Hyperthyreose vom Typ Morbus Basedow und anschließender thyreostatischer Therapie oder Strumektomie.

N = 264

Entstehung bzw. Progression (Maximum) der endokrinen Ophthalmopathie

	zu Beginn der thyreostatischen Therapie	während der thyreostatischen Therapie	nach Abschluß der thyreostatischen Therapie	Entstehung bzw. Progression einer endokrinen Ophthalmopathie nach Strumektomie	Kein Auftreten einer endokrinen Ophthalmopathie nach thyreostatischer Therapie
mit dem Ausgangsbefund einer endokrinen Ophthalmopathie = 82	22	53	2	5	-
ohne den Ausgangsbefund einer endokrinen Ophthalmopathie = 182	-	67	3	18	94

Von 264 Patienten die untersucht wurden entstand bei:

45,45 % = 120 eine endokrine Ophthalmopathie bzw. verstärkte sich während thyreostatischer Therapie

35,60 % = 94 keine endokrine Ophthalmopathie nach thyreostatischer Therapie

8,71 % = 23 eine endokrine Ophthalmopathie bzw. verschlechterte sich nach Strumektomie

8,33 % = 22 keine Progression der endokrinen Ophthalmopathie, die schon zu Beginn der Therapie bestand

1,89 % = 5 eine endokrine Ophthalmopathie bzw. verstärkte sich nach Abschluß der thyreostatischen Therapie

Von den 82 Patienten mit dem Ausgangsbefund einer endokrinen Ophthalmopathie konnte bei:

64,63 % eine Progression der endokrinen Ophthalmopathie während thyreostatischer Therapie festgestellt werden (53 Untersuchte)

28,82 % die Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie (Maximum) zu Beginn der thyreostatischen Therapie festgestellt werden (22 Untersuchte)

6,09 % eine Progression der endokrinen Ophthalmopathie nach Strumektomie festgestellt werden (5 Untersuchte)

2,43 % war eine Progression der endokrinen Ophthalmopathie nach Abschluß der thyreostatischen Therapie festzustellen (2 Untersuchte)

Von den 182 Patienten ohne den Ausgangsbefund einer endokrinen Ophthalmopathie konnte bei:

51,64 % = 94 kein Auftreten einer endokrinen Ophthalmopathie während oder nach thyreostatischer Therapie festgestellt werden

36,81 % = 67 eine Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie während thyreostatischer Therapie festgestellt werden

9,89 % = 18 eine Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie nach Strumektomie festgestellt werden

1,64 % = 3 eine Entstehung der endokrinen Ophthalmopathie nach thyreostatischer Therapie festgestellt werden.

Von den insgesamt 120 Patienten bei denen die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung beobachtet wurde stand bei:

65,83 % = 79 die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie im Zusammenhang mit hypothyreoten Schilddrüsenhormonwerten

10,83 % = 13 die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie im Zusammenhang mit euthyreoten Schilddrüsenhormonwerten

1,7 % = 3 die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie im Zusammenhang mit hyperthyreoten Schilddrüsenhormonwerten

0,83 % = 1 die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie im Zusammenhang mit eu- und hypothyreoten Schilddrüsenhormonwerten

20 % = 24 ließ sich nicht feststellen in welchem Zusammenhang die Ausbildung bzw. Progression der endokrinen Ophthalmopathie geschah, da keine peripheren Schilddrüsenhormonwerte während der Entstehungsphase bzw. Progredienz der endokrinen Ophthalmopathie festgehalten wurden.

Von den insgesamt 116 Patienten die kein Auftreten bzw. keine Progression der endokrinen Ophthalmopathie während oder nach thyreostatischer Therapie zeigten, hatten

25,64 % = 29 eine hypothyreote Stoffwechselphase während der thyreostatischen Behandlung

74,36 % = 87 keine hypothyreote Stoffwechselphase während der thyreostatischen Behandlung

Von den 23 Patienten, die eine Entstehung oder Progression der endokrinen Ophthalmopathie nach Strumektomie aufwiesen konnte bei:

- 8 von ihnen eine postoperative hypothyreote Stoffwechsellage festgestellt werden

- 15 von ihnen nicht mehr festgestellt werden, ob auch hier in der Entstehungs- bzw. der progredienten Phase der endokrinen Ophthalmopathie hypothyreote Schilddrüsenhormonwerte vorkamen. Es wurden keine Angaben über Hormonwerte in dieser Zeit gemacht.

Tabelle 2:

Progression der endokrinen Ophthalmopathie anhand der Stadieneinteilung (Grad I - IV) bei den Patienten, die die Entstehung bzw. Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Therapie zeigten

keine Progression der e. O. anhand der Stadieneinteilung: Zunahme der Protrusio bulbi	Progression um I Grad	Progression um II Grad	Progression um III Grad	Progression um IV Grad
16	21	16	47	20

Tabelle 3:

Differenz zwischen anfänglicher und maximaler Protrusio bulbi anhand der Hertel-Werte bei den Patienten, die die Entstehung bzw. Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Therapie zeigten

keine Progression der Protrusio bulbi	unbedeutende Progression der Protrusio bulbi um 2 mm oder weniger	Progression der Protrusio bulbi um 3 mm oder mehr
30	46	44

Tabelle 4:

Patienten bei denen die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung beobachtet wurde

			Maximale Ausbildung der e. O. während der thyreostatischen Therapie (nach Stadieneinteilung und Hertel-Werten) Erstmaliges Auftreten der e. O. bzw. Progredienzbeginn während der thyreostatischen Therapie				Phasen subnormaler Hormonspiegel während der thyreostatischen Therapie (hypothyrecter)						Ausbildung bzw. Progression der e. O. im Zusammenhang mit			Zunahme der e. O. anhand der Stadieneinteilung (Schweregrad I - IV) und anhand der Hertel-Werte	
Patient	Geschlecht	Alter	T_4 (µg/100 ml)	T_3 ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Dauer der Phase in Wochen	T_4 (µg /100 ml)	T_3 (ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	hypothyreoten Hormonwerten	hyperthyreoten Hormonwerten	euthyreoten Hormonwerten		
1. A. M.	w	41	5,7	2.96	0,91	-	4	1	3	3,6	3,0	0,89	-	ja	-	-	II n. II-III	17/17 – 19/19 / 92 – 92
2. B. A.	w	48	6,4	1,4	0,82	-	9	9	-	6,4 Tendenz zur Hypothyreose	1,4	0,82	-	ja	-	-	IV n. IV	re21/21 – re24/22li / 106 – 106
3. B. M.	w	54	9,3	1,6	0,98	0,3	31	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	O n. IV	-
4. B. V.	w	51	keine Angaben zu Hormonwerten während der max. Ausbildung der e. O.				7	5	13	2	1,35	0,31	O 5,3 30 24,3	ja	-	-	O n. IV	re14/19li – re17/19li / 109 – 109
5. B. S.	w	46	5,0	1,4	0,93	2,2	6	1	2	2,9	1,1	0,81	-	ja	-	-	III n. III	18/18 – re20/19li / 95 – 95
6. B. J.	w	46	11,5	1,4	Hom.: PBJ-Test:	30,1% 7,1 %	62	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	III n. III	17/17 – re20/19li / 91 – 91
7. B. M.	w	44	6,7	1,0	0,84	-	11	11	3	6,7	1,0	0,84	-	ja	-	-	O n. III	re16/14li – re18/15li / 106 – 106
8. B. H.	w	63	4,4	1,7	-	Hom.Test 22,4 %	8	8	4	4,4	1,7	Hom:	22,4 %	ja	-	-	II n. III	re18/16li – re25/26li / 95 – 95
9. B. C.	w	43	13,0	2,2	0,98	O 0.2 20 10.1 30 7.3	31	27	4	lt. Text nach TR Hypothyreose überschießender Anstieg H-Injektion weist auf			O 1,8 20 17,4 30 13,7	ja	-	-	O n. IV	re20/19li – re20,5-20,5 / 100 – 100
10. v.d.B., J.	w	30	8,8	1,2	0,99	0,1	17	13	3	5,7	1,4	0,84	-	ja	-	-	O n. II	re14/15li – re16/18li / 1PP – 100
11. B. J.	w	33	7,5	1,4	0,86	O 3.7 20 31,5 30 27,8	17	17	-	7,5	1,4	0,86	O 3,7 20 31,5 30 27,8	ja	-	-	O n. III	20/20 – einzige / 108 – Angabe
12. C. C.	w	33	5,8	1,0	0,91	-	13	7	2	2,0	1,1	0,75	-	ja	-	-	II n. II-III	20/20 – 22/21 / 100 – 100
13. D. M.	w	48	7,0	1,7	0,97	1,65	8	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	I n. II	re13/15li – 16/16 / 107 – 107
14. D. U.	w	35	6,5 in der 13. Woche bestand bereits Tendenz zur Hypothyreose →		1,55	0,96	-	13	18	24	3,6 T_3 1,55 ; T_4 6,5;	0,7	0,72	-	ja	-	-	I n. II	re13/15li – re20/19li / 94 – 94
15. D. E.	w	62	10,1	2,4	1,02	0,01	33	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	III n. III-IV	re18/18,5li / 102
16. D. D.	w	45	9,9	2,5	1,00	0,2	17	6	2	5,2	1,7	0,83	-	ja	-	-	O n. IV	re17/16li – 19,5/19,5 / 90 – 90

ETR O,96 → nächste Kontrolluntersuchung erst in der 18. Woche

erste Anzeichen des Auftretens der e. O. schon in der 10. Woche

Patienten bei denen die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung beobachtet wurde

Patient	Geschlecht	Alter	Maximale Ausbildung der e. O. während der thyreostatischen Therapie (nach Stadieneinteilung und Hertel-Werten) Erstmaliges Auftreten der e. O. bzw. Progredienzbeginn während der thyreostatischen Therapie: T_4 (µg/100 ml)	T_3 ng/ml	ETR	TSH (µE/ml)	Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Phasen subnormaler Hormonspiegel (hypothyreoter) während der thyreostatischen Therapie: Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Dauer der Phase in Wochen	T_4 (µg /100 ml)	T_3 (ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	Ausbildung bzw. Progression der e. O. im Zusammenhang mit: hypothyreoten Hormonwerten	hyperthyreoten Hormonwerten	euthyreoten Hormonwerten	Zunahme der e. O. anhand der Stadieneinteilung (Schweregrad I - IV) und anhand der Hertel-Werte
17. D. S.	w	29	7,0	2,0	0,92	-	44	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O. ?						?	?	O nach III	20/20 / 102 → 24 re/22 li / 102
18. D. S.	w	17	5,7	2,7	0,92	0,1	2	2	6	4,2		2,1	0,85	0,6	ja	-	-	O nach I-II	15/15 / 110 → re 16-18 li / 110
19. D. S.	w	21	12,8	2,7	1,21	0,05	24	-	-	-		-	-	-	-	ja	-	I-II n.II-III	re18/16li / 109 → re19,5-19 / 109
20. E. A.	w	52	6,7	2,2	0,86	2,1	19	16	3	3,5		1,7	0,77	3,1	ja	-	-	O nach IV	11-11 / 104 → re17/16li / 104
21. E. A.	w	44	10,7	1,4	Hom.Test: 23,3 %		8	4	4	3,5		1,2	Hom.: 21 %		ja	-	-	O nach III	17/17 / 95 → 19/17 / 95
22. E. E.	w	45	12,2	2,1	1,18	0,6	12	-	-	-		-	-	-	-	-	ja	O n. I-II	11/11 / 111 → re13/16li / 111
23. E. W.	m	56	11,9	PBJ:7,5, %		Hom.: 34,7 %	77	71	6	3,6		PBJ:1,5 % Hom.: 27,5%		-	ja	-	-	III-IVn.III-IV	re18,5/21li / 105 re24/22li / 105
24. F. H.	w	62	10,5	2,6	0,99	0,8	61	-	-	-		-	-	-	-	-	ja	III n. III	re20/21li / 94 → re23/26li / 94
25. F. R.	w	22	4,4	1,85	0,83	-	52	46	6	4,4		1,85	0,83	-	ja	-	-	O n. III	re19/18,5li / 96 re21/20li / 96
26. F., H.J	m	38	6,7	1,3	0,87	8,1	13	13	2	6,7		1,3	0,87	8,1	ja	-	-	II-III n. IV	25/25 / 94 → 28/28 / 94
27. F. G.	w	53	8,2 erstes Zeichen der Verschlechterung der e. O. schon nach 7 Monaten.	1,5	0,96	-	2Jahre 9Monate 2Wochen	2Jahre 8Monate	1 Monat 2 Wochen	6,6		0,85	0,88	-	ja	-	-	II-III n. III - IV	re18/19li / 96 re22/24li / 96
28. F. W.	w	49	8,7 erste Verschlechterung der e. O. schon am	1,3	1,09	-	18 Ende der hypothyreoten Phase,	4	8	3,7		1,4 also in der 12. Woche	0,85	-	ja	-	-	I n.III-IV	re19/18li / 92 re20,5/19 / 92
29. G. J.	w	63	10,0	1,5	0,97	-	2Jahre u. 9 Wochen	-	-	-		-	-	-	-	-	ja	O n. I	-
30. G. E.	w	51	5,9	1,3	0,93	4,0	16	11	5	5,9 Tendenz zur hypothyreoten Phase		1,3	0,85	4,0	ja	-	-	O n.II-III	18/18 / 95 → re19/18li / 95
31. G. N.	m	25	5,8	1,0	0,99	0 0,4 20 4,5 30 3,8	52	keine Angaben über der e. O.				Hormonwerte in der Entstehungsphase ?			?	?	?	O n.II-III	re20/19li / 100

4 Wochen vorher ⇒ 6 Wochen dauernde hypothyreote Phase: T_4 3,7; T_3 2.4; Hom: 24,1 %

Patienten bei denen die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung beobachtet wurde

			Maximale Ausbildung der e. O. während der thyreostatischen Therapie (nach Stadieneinteilung und Hertel-Werten) Erstmaliges Auftreten der e. O. bzw. Progredienzbeginn während der thyreostatischen Therapie				Phasen subnormaler Hormonspiegel während Therapie (hypothyreoter) der thyreostatischen					Ausbildung bzw. Progression der e. O. im Zusammenhang mit			Zunahme der e. O. anhand der Stadieneinteilung (Schweregrad I - IV) und anhand der Hertel-Werte	
Patient	Geschlecht	Alter	T_4 (µg/100 ml)	T_3 ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Dauer der Phase in Wochen	T_4 (µg/100 ml)	T_3 (ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	hypothyreoten Hormonwerten	hyperthyreoten Hormonwerten	euthyreoten Hormonwerten		
32. G. I.	w	61	1,9	Hom.: 25,9 % PBJ. 1,5 %		0 3,3 20 23,1 30 23,1	70	70	3	1,9	1,1	Hom: 25,9 % PBJ: 1,5 %	0 3,3 20 23,1 30 23,1	ja	-	-	O n. II-III	18/18 / 100 — re23/25li / 100
33. G. M.	w	60	9,2	1,7	1,1	0,2	35	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	O n.II-III	20/20 / 106
34. G. J.	w	70	11,75	1,85	1,02	0,2	56	40	3	5,2	1,3	0,84	1,7	ja	-	-	O n. IV	15/15 / 88 → 17/17 / 88
			Ausbildung der e. O. schon vor dem ersten Auftreten einer subnorm							Tendenz zur Hypothyreose alen Phase → während dieser Phase und nach Abschluß dieser jedoch weitere Progredienz der e. O.								
35. G. M.	w	39	8,9	1,6	0,93	5,4	6	1	2	7,6	1,0	0,95	8,4	ja	-	-	O n. IV	re18/20li / 106
36. H. H.	w	19	6,3	1,8	0,93	0 5,5 20 36,1 30 34,8	19	9	9	6,3	1,8	0,93	0 5,5 20 36,1 30 34,8	ja	-	-	I-II n. III	re19/18li / 90 — re20/21li / 90
37. H. K.	w	21	11,0	1,2	0,97	-	20	3	1	4,8	1,7	0,87	2,8	ja	-	-	III n. III	re19/18li / 105 — re20/19li / 105
										Tendenz zur Hypothyreose								
38. H. K.	w	37	10,3	1,4	0,99	-	9	3	1	7,1	1,2	0,76	3,7	ja	-	-	II-II/III	re17/17 / 107 — re19/18li / 107
										Tendenz zur Hypothyreose								
39. H. J.	w	53	12,4	2,7	1,07	0 1,7 20 1,4 30 1,0	123	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	O n. III	re19,5/21li / 100 — re21/22li / 100
40. H. E.	w	67	10,0	1,0	0,98	-	93	41	7	3,8	1,6	0,88	-	ja	-	-	O n. III	re16/12li / 93 — re16/15li / 93
			erste Hinweise auf Verschlechterung der e. O. in de				62. Woche → davor keine Vermerke über Augensymptomatik											
41. H. H.	m	69	8,2	2,6	1,03	0 0,2 20 0,2 30 0,7	2	2	16	1,85	1,05	0,77	-	ja	-	-	O n. III-IV	re17/17 / 92 — re19/18li / 92
42. H. H.	m	32	2,7	1,1	0,78	-	6	6	6	2,7	1,1	0,78	-	ja	-	-	I-III n. II-III	re20/20 / 100 — 22,5/22,5 / 100
43. v.d.H.E.	w	64	-	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.										?	?	?	O n. III	re24/23 / 100
44. H. A.	w	58	11,2	1,2	1,04	0,7	14	1	2	2,35	0,7	0,81	2,9	ja	-	-	O n. IV	re17,5/16 / 100 — re19/18li / 100
			Entstehung der e. O. schon zu Beginn der Aufzeichnungen. Erste Laborwerte → Hypothyreose → erste Untersuchung 1.10.79 davor schon über 2 Jahre alleinige Thyreostatika															
45. H. E.	w	54	-	-	-	-	15	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.						?	?	?	O n. III	re20/19li / 96 — Therapie

Patienten bei denen die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung beobachtet wurde

Patient	Geschlecht	Alter	Maximale Ausbildung der e. O. während der thyreostatischen Therapie (nach Stadieneinteilung und Hertel-Werten) Erstmaliges Auftreten der e. O. bzw. Progredienzbeginn während der thyreostatischen Therapie: T_4 (µg/100 ml)	T_3 ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Phasen subnormaler Hormonspiegel während Therapie: Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Dauer der Phase in Wochen	(hypothyreoter) der thyreostatischen: T_4 (µg /100 ml)	T_3 (ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml	Ausbildung bzw. Progression der e. O. im Zusammenhang mit: hypothyreoten Hormonwerten	hyperthyreoten Hormonwerten	euthyreoten Hormonwerten	Zunahme der e. O. anhand der Stadieneinteilung (Schweregrad I - IV) und anhand der Hertel-Werte
46. I. E.	w	57	11,6	2,2	1,07	0,01	24	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.						?	?	?	O n. III	re19/20li 107 — re20/21li 107
47. I L	w	60	10,9	1,9	1,07	1,4	20	8	6	4,2	0,8	0,83	-	ja	-	-	O n. III	re18/20li 97 — re21/22li 97
			erstes Auftreten der e. O. schon 4 Wochen nach Therapiebeginn → Tendenz zur Hypothyreose schon erkennbar. T_4 5,4, T_3 1,0, ETR 0,88															
48. J. B.	w	41	8,3	3,1	Ham.: PBJ:	27,5 % 6,0 %	51	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.						?	?	?	O n. III	re19/20li 92 — re20/20 92
49. J. A.	w	48	7,5	2,5	1,08	-	44	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.						?	?	?	O n. II-III	re16/17li 105 — re20/21li 105
50. J. G.	w	37	keine Angaben über Hormonwerte während thyreostatischer Therapie in der Entstehungsphase der e. O.											?	?	?	O n. IV	18/18 110
51. J. M.	w	53	4,6	1,85	0,86	-	22	10	12	4,0	1,5	0,78	-	ja	-	-	II-III n. III	re22/20li 95 — re25/26li 95
			erstes Auftreten der e. O. in der 10. Woche															
52. J. F.	m	62	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.								-	-	-	?	?	?	O n. II-III	?
53. K. D.	w	43	10,55	2,0	0,89	0,1	32	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.						?	?	?	O n. IV	re25/27li 110 — re28/27li 110
54. K. S.	m	60	9,0	1,55	0,99	-	114	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	O n. II-III	18/18 97 — 24/24 97
55. K. H.	m	25	0,8	0,8	0,74	45,75	27	27	6	0,5	0,8	0,69	48,1	ja	-	-	O n. III	22/22 112 — re23/22li 112
56. K. U.	w	29	2,2	1,7	0,76	-	5	3	2	2,2	1,7	0,76	-	ja	-	-	I-III n. I-III	re20/19li 93 — 22/22 93
57. K. E.	w	46	5,4	0,9	0,88	0,8	3	3	2	5,4	0,8	0,88	0,8	ja	-	-	I-III n. I-III	re17-15li 100 — re18-17li 100
58. K. I.	w	56	5,8	2,8	1,06	-	115	54	8	3,7	3,0	0,80	-	ja	-	-	IIIn. III	21/21 98 — re24/26li 98
			erste Zeichen der Verschlechterung der e. O. schon in der 34. Woche auch Progredienz in der 54.-62. Woche															
59. K. R.	w	28	3,7	0,9	0,80	1,0	5	3	4	3,7	0,9	0,80	1,0	ja	-	-	I-III n. II-III	re18/17li 93
60. K. G.	w	52	9,0	1,3	1,06	-	47	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	O n. I-III	14/14 95
61. K. J.	w	54	14,3	Ham.: 27,0 % PBJ: 11,0 %		-	3Jahre	12	4	2,9	Ham:24,1 % PBJ: 1,9 %	-	-	ja	-	-	I n. IV	re 23/22li 94 — 29/29 94
			erste Anzeichen der Verschlechterung in der 12. Woche															

Patienten bei denen die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung beobachtet wurde

Patient	Geschlecht	Alter	Maximale Ausbildung der e. O. während der thyreostatischen Therapie (nach Stadieneinteilung und Hertel-Werten) Erstmaliges Auftreten der e. O. bzw. Progredienzbeginn während der thyreostatischen Therapie: T_4 (µg/100 ml)	T_3 ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	Phasen subnormaler Hormonspiegel während der thyreostatischen Therapie (hypothyreoter): Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Dauer der Phase in Wochen	T_4 (µg /100 ml)	T_3 (ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	Ausbildung bzw. Progression der e. O. im Zusammenhang mit: hypothyreoten Hormonwerten	hyperthyreoten Hormonwerten	euthyreoten Hormonwerten	Zunahme der e. O. anhand der Stadieneinteilung (Schweregrad I - IV) und anhand der Hertel-Werte
62. K. A.	w	72	13,0	Hom.: 29,5 % PBJ: 10,2 %		-	44	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	O n. II-III	re18/171i / 90 → re19/201i / 90
63. K. G.	m	26	7,45	1,4	0,86	2,25	43	8	4	4,2	0,8	0,85	-	ja	-	-	O n. II-III	re22/181i / 112 → 24,5-21 / 112
64. L. M.	m	31	9,4	1,75	0,93	-	54	50	4	4,0	1,3	0,80	-	ja	-	-	I n. II-III	19/19 / 100 → 22/23li / 100
65. L. J.	w	60	11,2	5,6	1,24	0,1	15	keine weiteren Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.			-		-	-	ja	-	O n.II-III	re19/191i / 100
66. M. A.	w	38	7,7	1,3	0,86	1,1	4	4	5	7,3	1,3	0,84	0 15,6 20 32,3 30 30,2	ja	-	-	O n.II-III	re18/171i / 95 → 19/19 / 95
67. M. U.	w	36	7,6	0,7	0,83	-	12	12	2	7,6	0,7	0,83	-	ja	-	-	O n. IV	re18/191i / 100 → 24/24 / 100
68. M. M.	w	43	8,1	Hom.: 20,6 % PBJ: 6,9 %		-	31	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.					-	?	?	?	O n. I-II	re13/131i / 93 → 15/15 / 93
69. M. E.	w	36	7,9	1,0	0,98	0,9	16	8	4	6,9	0,8	0,83	5,0	ja	-	-	I-II n. II-IV	14/14 / 113
70. M. K.	w	20	7,4	Hom.: 32,3 % PBJ: 3,2 %		-	15	3	7	1,5	Hom: 22,4 % PBJ: 0,4 %		-	ja	-	-	II-III n.	re16/181i / 94 re18,5/19 / 94
71. M. E.	w	45	4,9	1,75	0,90	-	12	erste Hinweise auf Verschlechterung in der 3. Woche										
72. M. I.	w	61	12,7 Auftreten der e. O. in der 28. Woche	1,25	0,93	1,8	81	23	4	0,2	1,75	0,69	-	ja	-	-	III n. III	20/20 / 95 → re22/211i / 95
73. M. J.	w	67	6,1	Hom.: 28,2 % PBJ: 4,3 %		-	12	8	4	5,0 Normalwerte zu der damaligen gemessenen Zeit: 5,4-13	0,2	0,65	0 7,7 20 11,9 30 10,9	ja	-	-	O n. II	re16/171i / 105 → 17/17 / 105
74. M. H.	w	40	8,3	Hom.: 30,1 % PBJ: 3,9 %		-	8	6	5	5,9	Hom: 22,4 % PBJ: 4,3 %		Tendenz zur Hypothyreose	ja	-	-	IV n. IV + Heberparese	re16/131i / 90
75. M. M.	w	48	5,6	1,2	0,95	-	27	6	8	5,0 Tendenz zur Hypothyreose → abruptes Herbeiführen einer Euthyreose im unteren Normbereich bei vorher nur hyperthyreoten Werten	Hom: 30,1 % PBJ: 3,8 %		Tendenz zur Hypothyreose	ja	-	-	I n. IV	17,5/17,5 / 90 24/24 / 90
								Anzeichen der Verschlechterung der e. O. in der 6. Woche			1,55	0,93	-	ja	-	-	III n.IV	22/22 / 95 → re23/241i / 95

Patienten bei denen die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung beobachtet wurde

Patient	Geschlecht	Alter	Maximale Ausbildung der e. O. während der thyreostatischen Therapie (nach Stadieneinteilung und Hertel-Werten) Erstmaliges Auftreten der e. O. bzw. Progredienzbeginn während der thyreostatischen Therapie: T_4 (µg/100 ml)	T_3 ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	Phasen subnormaler Hormonspiegel während der thyreostatischen Therapie (hypothyreoter): Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Dauer der Phase in Wochen	T_4 (µg/100 ml)	T_3 (ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	Ausbildung bzw. Progression der e. O. im Zusammenhang mit: hypothyreoten Hormonwerten	hyperthyreoten Hormonwerten	euthyreoten Hormonwerten	Zunahme der e. O. anhand der Stadieneinteilung (Schweregrad I - IV) und anhand der Hertel-Werte
76. M. S.	w	17	1,7	0,8	0,77	-	4	1	9	1,7	0,8	0,77	-	ja	-	-	II - III n. IV — re23/22li / 92 — re25/21 / 95
77. M. J.	w	40	8,2	Hom.: 29,1 % PBJ: 4,2 %		-	33	20	13	6,5	Hom: 25,9 % PBJ: 3,0 %		Tendenz zur Hypothyreose -	ja	-	-	O n. III — re20/19li / 98 — re20/21li / 98
						erstes Auftreten der e. O. in der 20. Woche											
78. N. M.	w	33	6,4	1,7	0,92	0 36,6 20 82,6 30 79,5	60	10	-	6,4	1,7	0,92	0 36,6 20 82,6 30 74,5	ja	-	-	O n. II-III — re22,5/21li / 97 — re23/20l / 97
79. O. E.	w	51	11,3	2,1	0,99	0,2	14	22	5	5,1	1,1	0,84	1,8	-	-	ja	O n. I-III — re16/17li / 100 — re19/19l / 100
										Tendenz zu hypothyreoten Werten nach Absetzen der thyreostatischen Therapie							
80. O. R.	w	52	4,9	2,3	Hom.: 23,4 % PBJ: 2,6 % TRH: 0 5,2 20 14,8 30 16,0		23	23	10	4,9	1,65	Hom: 23,4% PBJ: 2,6%	0 5,2 (Basalwert) 20 14,8 deutl. erhöht 30 16,6 anschließender Anstieg	-	-	O n. IV — re18/14li / 94 — re18/15 / 94
81. P. A.	w	40	3,5	1,15	0,84	-	2	2	3	3,5	0.78	0,78	-	ja	-	-	I-III n. II-III — re20/20 / 95 — re21/20li / 95
82. P. L.	w	60	10,3	1,4	1,00	0,65	40	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.						?	?	?	O n. IV — re18/16li / 100 — re19/18li / 100
83. P. S.	w	31	10,7	1,2	1,15	1,4	32	30	2	10,7	0,7	0,95	4,5	? ja	-	? ja	II-III n. IV — 22/22 / 100 — 24/24 / 100
							zeitlicher Zusammenhang zwischen Zunahme der e. O. und fraglicher hypothyreoter Phase										
84. P. B.	m	57	8,3	1,2	1,02		54	5	6	3,2	1,2	0,81	-	ja	-	-	O n. II-III — re16/15li / 88 — 18/19li / 88
				erste Anzeichen der e. O. in der 28. Woche -- dazwischen leider keine Angaben über Hormonwerte													
85. P. L.	w	50	3,5	1,4	0,88	-	13	13	1	3,5	1,4	0,79	-	ja	-	-	II-III n. III-IV — re22/21li / 100
86. P. A.	w	52	-	-	-	-	keine Angaben über Hormonwert während der Entstehungsphase der e. O.							?	?	?	O n. III — 22/22 / 100 — 24/24 / 100
87. R. S.	w	46	12,6	2,3	1,07	0,1	36	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.						?	?	?	O n. III-IV — re22/20li / 95
88. R. U.	w	54	keine Angaben über Hormonwerte während der Entstehungsphase der e. O.											?	?	?	O n. I — 18/18 / 95
89. R.,L.H.	m	26	6,1	1,5	0,98	0,1	11	8	1	4,6	1,2	0,84	2,6	ja	-	-	O n. III — re24/25li / 120 — re24/26li / 120

Patienten bei denen die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung beobachtet wurde

Patient	Geschlecht	Alter	Maximale Ausbildung der e. O. während der thyreostatischen Therapie (nach Stadieneinteilung und Hertel-Werten) Erstmaliges Auftreten der e. O. bzw. Progredienzbeginn während der thyreostatischen Therapie				Phasen subnormaler Hormonspiegel während Therapie			(hypothyreoter) der thyreostatischen				Ausbildung bzw. Progression der e. O. im Zusammenhang mit			Zunahme der e. O. anhand der Stadieneinteilung (Schweregrad I - IV) und anhand der Hertel-Werte	
			T_4 (µg/100 ml)	T_3 ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Dauer der Phase in Wochen	T_4 (µg /100 ml)	T_3 (ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	hypothyreoten Hormonwerten	hyperthyreoten Hormonwerten	euthyreoten Hormonwerten		
90. R. M.	w	69	10,0	1,9	1,05	-	16	14	3	3,9 Tenderz	1,9	0,99	-	ja	-	-	I-III n.IV	re18/181i / 95 , 22/22 / 95
91. S. H.	m	67	keine Angaben über Hormonwerte während der Entstehungsphase der e. O.											?	?	?	O n.III-IV	re 19/171i / 100
92. S. I.	w	52	keine Angaben über Hormonwerte während der Entstehungsphase der e. O.											?	?	?	II-III n. II-III	re18/181i / 93 , re22/211i / 93
93. S. A.	w	37	1,8	0,6	0,74	1,85	12	12	6	1,0	0,4	0,74	1,85	ja	-	-	O n.II-III	re26/251i / 105
94. S. E.	w	71	9,1	Hom.: 24,6 %			12	10	2	3,4	Hom: 20,8 %		-	ja	-	-	I-III n. I-III	re21/181i / 93 , re23/211i / 93
95. S. C.	w	35	4,4	1,75	0,84	-	31	21	42	3,3	0,8	0,84	-	ja	-	-	I-III n. I-III	re20/181i / 104 , re21/201i / 104
96. S. E.	w	28	3,8	1,05	0,75	-	8	8	4	3,8	1,05	0,75	-	ja	-	-	O n.II-III	re23/241i / 100
97. S. E.	w	72	15,1	2,1	1,15	2,1	16	-	-	-	-	-	-	-	ja	-	O n.IV	re21/241i / 104
98. S. K.	m	45	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. E.								-	-	-	?	?	?	O n.III-IV	re22/201i / 96
99. S.,K.H.	m	41	9,4	1,45	1,00	0,1	28	3	7	3,3	1,0	0,77	4,1	ja	-	-	I-III n. III-IV	re22/211i / 100 , re23/231i / 100
100. S. M.	w	34	5,45	1,0	0,92	-	24	17	7 Tendenz zur	5,15	0,9	0,91	-	ja	-	-	O n. II	18/18 / 93 , re20/181i / 93
101. S. A.	w	70	11,1	1,6	1,04	-	6	keine Angaben über										
102. S. A.	w	57	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.											?	?	?	O n. II	re14/151i / 93 , 15/15 / 93
103. S. W.	w	50	9,7	1,9	1,25	0,05	42	24	4	10,0				?	?	?	I n. I-III	re18/191i / 96 , re18/221i / 96
104. S. M.	w	76	8,4	1,6	0,95	-	80	keine Angaben über			0,9	0,98	8,9	ja	-	-	O n. II	-
105. S. K.	w	84	8,0	1,2	0,95	0,8	15	4	12	3,9	0,6	0,83	-	ja	-	-	III-IV n. III-IV	12/12 / 95 , 17/13 / 95

Hypothyreose = abruptes Herbeiführen einer euthyreoten (unteren Normbereich) Stoffwechselsituation vorher nur hyperthyreote Werte

Hormonwerte in der Entstehungsphase

erste Anzeichen der Entstehung der e. O. in der 24. Woche

erste Hinweise auf Verschlechterung der e. O. in der 10. Woche

erste Anzeichen der Verschlechterung der e. O. in der 4. Woche

Patienten bei denen die Entstehung bzw. die Progression der endokrinen Ophthalmopathie während der thyreostatischen Behandlung beobachtet wurde

Patient	Geschlecht	Alter	Maximale Ausbildung der e. O. während der thyreostatischen Therapie (nach Stadieneinteilung und Hertel-Werten) Erstmaliges Auftreten der e. O. bzw. Progredienzbeginn während der thyreostatischen Therapie: T_4 (µg/100 ml)	T_3 ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	Phasen subnormaler Hormonspiegel während der thyreostatischen Therapie (hypothyreoter): Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Zeit nach Beginn der Therapie in Wochen	Dauer der Phase in Wochen	T_4 (µg/100 ml)	T_3 (ng/ml)	ETR	TSH (µE/ml)	Ausbildung bzw. Progression der e. O. im Zusammenhang mit: hypothyreoten Hormonwerten	hyperthyreoten Hormonwerten	euthyreoten Hormonwerten	Zunahme der e. O. anhand der Stadieneinteilung (Schweregrad I - IV) und anhand der Hertel-Werte
106. S. E.	m	55	8,0	2,3	1,09	-	74	7	21	4,8	Hom: 25,0 % PBJ: 2,2 %		-	ja	-	-	III - IV n. IV	re21/231i / 97 → re23/251 / 97
107. S. B.	w	50	6,7	1,6	0,91	6,9	24	20	4	6,1	0,7	0,91	13,3	ja	-	-	I n. IV	re13,5/121i / 100 → 15/15 / 100
108. T. F.	m	31	6,0	1,95	1,05	0 0,7 20 0,5 30 0,4	52	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.						?	?	?	O n. III	re20/211i / 100
109. T. K.	m	62	10,9	1,6	0,93	0,1	35	17	12	7,2	1,0	0,92	11,7	ja	-	-	O n. III-IV	re23/221i / 95
110. T. E.	w	36	10,6	1,2 Verschlechterung der e. O. in der 17. Woche	0,88	0,7	73	5 Verschlechterung der e. O. in der 5. Woche	5	4,7	1,4	0,87	-	ja	-	-	II-III n. III-IV	re16/171i / 100 → 20/20 / 100
111. T. E.	m	53	3,2	0,7	0,76	-	6	6	2	3,2	0,7	0,76	1,1	ja	-	-	I-III n. III-IV	re15/171i / 91 , re22/211i / 95
112. T. J.	w	52	11,5	3,9	1,20	-	85	78	7	5,5	1,0	0,94	-	ja	-	-	II-IIIn.II-III	re18/191i / 90 , re21/201i / 90
								Tendenz zur Hypothyreose→abruptes Erreichen dieser Phase da vorher nur hyperthyreote Werte									
113. U. H.	w	40	8,1	Hom.: 26,5 % PBJ: 5,2 %		-	72	35	37	8,1	Hom:24,6 % PBJ:5,2 %		0 1,0 20 8,3(ng/ml) 30 9,0	ja	-	-	O n. I-III	re18/171i / 90
114. V. A.	w	33	11,7	2,3	1,26	-	30	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.						?	?	?	O n. III	re20/201i / 107 → 21/21 / 107
115. V. K.	m	46	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.											?	?	?	O n. III	21/21 / 220
116. W. J.	w	19	6,75	1,5	0,81	-	6	6	10	3,6	1,0	0,78	30,4	ja	-	-	III n. III	re22/221i / 110 re23/241i / 110
117. W. K.	w	60	6,8	2,05	1,06	-	keine Angaben über Hormonwerte in der Entstehungsphase der e. O.							?	?	?	O n. III	re21/201i / 98 re23/221i / 98
118. W. C.	w	45	9,2	1,15	1,05	-	27	3	4	2,8	0, 7	0,87	-	ja	-	-	I n. II	re18/181i / 98
					keine Angaben über Augensymptome zwischen hypothyreoter Phase und Verschlechterung der e. O.													
119. Z. C.	w	61	2,6	1,8	0,76	-	12	8	7	2,8	1,8	0,76	-	ja	-	-	O n. I-III	17/17 / 90 → 20/20 / 90
120. W. S.	w	55	13,5	2,6	1,21	1,1	32	22	5	3,7	0,9	0,85	-	ja	-	-	I-II n. III	re17/181i / 94 nach 22/2. / 94
								Verschlechterung der e. O. schon ab der 22. Woche										

Herrn Prof. Dr. med. K. Schöffling danke ich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für die Erlaubnis der Einsicht in die Krankenblätter der Hyperthyreosepatienten.

Herrn Dr. med. F. Schulz möchte ich an dieser Stelle für die Anleitung bei der Durchführung dieser Arbeit ganz besonders herzlich danken.

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 26. Oktober 1955 in Darmstadt als Sohn des Chemigraphen Alfred Tentscher und seiner Ehefrau Annemarie, geborene Mangold, geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Volksschule in Darmstadt.

Von 1966 bis 1974 besuchte ich das Lichtenberggymnasium in Darmstadt und legte hier im Mai 1974 das Abitur ab.

Ab dem Wintersemester 1974 studierte ich zwei Semester Physik an der Technischen Hochschule Darmstadt.

Vom September 1975 bis März 1976 erbeitete ich im Rahmen der Ableistung eines freiwilligen sozialen Jahres als Praktikant im Pflegedienst der Städtischen Kliniken in Darmstadt.

Ab dem Wintersemester 1976 studierte ich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt Zahnmedizin.

1977 legte ich das Vorphysikum, 1979 das Physikum und 1981 das Staatsexamen ab.

Am 1. Dezember 1981 erhielt ich die Bestallung als Zahnarzt.

Frankfurt am Main, den 20.06.83

Robert Tentscher

(Robert Tentscher)

E H R E N W Ö R T L I C H E E R K L Ä R U N G

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann-Wolfgang-Goethe Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Endokrine Ophthalmopathie und thyreostatische Behandlung. Probleme der Therapie des Morbus Basedow, dargestellt anhand einer retrospektiven Studie

im Zentrum der Inneren Medizin, Abteilung für Endokrinologie, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. K. Schöffling mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. F. Schulz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 20.06.83 Robert Tentscher

(Robert Tentscher)

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353